

# SOMMAIRE

## PAGES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
 <b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS</b>	
 <b>Chapitre 1 : Aspects épidémiologiques de l'infection à VIH-2</b>	
1 - Rappel historique.....	4
2 - Aspects épidémiologiques de l'infection à VIH-2.....	5
2 - 1 Dans le monde.....	5
2 - 2 En Afrique.....	6
2 - 3 Au Sénégal.....	7
2 - 4 Modes de transmission du VIH-2.....	7
 <b>Chapitre 2 : Aspects virologiques de l'infection à VIH-2</b>	
1 - Structure du VIH-2 .....	10
2 - Organisation génomique du VIH-2.....	12
3 - Cycle de réplication du VIH-2.....	13
4 - Tropisme cellulaire.....	16
5 - Variabilité génétique.....	16
 <b>Chapitre 3 : Aspects cliniques de l'infection à VIH-2</b>	
1 - Histoire naturelle de l'infection à VIH-2 chez l'adulte.....	18
2 - Définitions et classifications.....	26
 <b>Chapitre 4 : Le traitement antirétroviral de l'infection à VIH-2</b>	
1 - Les objectifs du traitement.....	30
2 - Les moyens thérapeutiques.....	30
2 - 1 Les inhibiteurs nucléosidiques de la RT (NUC).....	31
2 - 2 Les inhibiteurs de la protéase (IP).....	34

3 - Indications du traitement ARV.....	38
3 - 1 - Les recommandation internationales.....	39
3 - 2 - Les indications du traitement ARV dans le cadre de l'ISAARV	40
4- Modalités de prescription du traitement ARV .....	42
4 - 1 - Association de 2 NUC +1 IP.....	43
4 - 2 - Association de 3 NUC.....	45
4 - 3 - Schémas thérapeutiques dans le cadre de l'ISAARV.....	45
5 - Suivi d'un patient infecté par le VIH sous traitement ARV.....	46

## **DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL**

### **MATERIEL ET METHODES**

1 - Matériels .....	50
1 - 1 - Cadre d'étude .....	50
1 - 2 - Les malades.....	52
1 - 2 - 1 - Les critères d'inclusion.....	52
1 - 2 - 2 - Les critères d'exclusion.....	52
1- Méthodes.....	53
2 - 1 - Recueil de données.....	53
2 - 2 - Méthodes de laboratoire.....	54
2 - 3 - Méthodes d'évaluation de l'observance.....	54
2 - 4 - Exploitation des résultats.....	55
2 - 5 - Contraintes.....	55

### **RESULTATS**

1 - Caractéristiques de base de la population d'étude.....	56
1-1 Taille de la population d'étude.....	56
1-2 Répartition dans le temps.....	56
1-3 Répartition des patients selon le sexe.....	56
1-4 Répartition des patients selon l'âge.....	57

1-5	Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et du sexe.....	57
1-6	Répartition des patients selon l'origine géographique.....	58
1-7	Répartition des patients selon la durée connue d'infection.....	58
1-8	Répartition des patients selon le stade clinique.....	59
1-9	Répartition des patients selon le poids à l'inclusion .....	59
1-10	Répartition des patients selon le Body- Mass Index (BMI) à l'inclusion.....	59
1-11	Répartition des patients en fonction des antécédents d'infections opportunistes (I.O).....	60
1-12	Répartition des patients en fonction du type d'I.O.....	60
1-13	Répartition des patients en fonction du taux de CD4 d'inclusion.....	61
1-14	Répartition des patients en fonction des résultats de la biologie à l'inclusion.....	62
1-15	Répartition des patients en fonction du type de traitement...	63
1-16	Répartition des patients en fonction de la durée du traitement..	65
1-17	Répartition des patients en fonction de l'observance du traitement.....	65
2-	Evaluation de l'efficacité du traitement.....	65
2 -1 -	Evolution pondérale des patients.....	65
2 -2 -	Evolution du BMI des patients.....	67
2 - 3 -	Evolution immunologique des patients.....	69
2 - 4 -	Répartition des patients en fonction des infections opportunistes apparues au cours du traitement.....	72
3-	Evaluation de la tolérance du traitement.....	72
3-1	Répartition des patients en fonction des effets secondaires.....	72
3 - 2	Répartition des patients en fonction du délai d'apparition des effets secondaires.....	72

3 - 3 - Répartition des patients en fonction du type d'effets secondaires.....	73
3 - 4 Répartition des effets secondaires selon le sexe.....	74
3- 5 Répartition des effets secondaires selon la moyenne d'âge des patients.....	74
3-6 Répartition des effets secondaires selon la durée connue de l'infection à VIH des patients.....	75
3-7 Répartition des effets secondaires selon le stade clinique des patients.....	75
3-8 Répartition des effets secondaires selon la durée du traitement des patients.....	75
3-9 Répartition des patients en fonction des répercussions thérapeutiques de la toxicité.....	76
4- Répartition on des patients en fonction de l'évolution.....	76

## **DISCUSSIONS – COMMENTAIRES**

1 – Au plan méthodologie .....	77
2 – Aspects épidémiologiques.....	78
2 – 1 – Le sexe.....	78
2 – 2 – L'âge.....	79
2 – 3 – La répartition géographique.....	80
3 – Aspects cliniques et para cliniques .....	80
3 – 1 – Durée connue de l'infection à VIH-2.....	80
3 – 2 – Le stade clinique.....	81
3 – 3 – Le Body Mass Index (BMI) à l'inclusion.....	82
3 – 4 – Antécédents d'infections opportunistes.....	82
3 – 5 – Les paramètres immunologiques à l'inclusion.....	83
3 – 6 – Les paramètres biologiques.....	84

4 – Aspects thérapeutiques.....	84
4 – 1 – Les schémas thérapeutiques à l’inclusion.....	84
4 – 2 – Durée du traitement.....	85
4 – 3 – L’observance du traitement.....	85
5 – Evaluation de l’efficacité du traitement.....	86
5 – 1 – Evaluation pondérale et du BMI.....	86
5 – 2 – Evolution immunologique.....	86
6 – Evaluation de la tolérance.....	88
6 – 1 – Effets secondaires globaux.....	88
6 – 2 – Le type de toxicité.....	89
7 – Evolution.....	90

**TROISIEME PARTIE : CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

***BIBLIOGRAPHIE***

***ANNEXES***

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

3TC :	Lamivudine
ABC :	Abacavir
ADN :	Acide Désoxyribonucleique
AIDS :	Acquired Imune Deficiency Syndrome
ALAT :	Alanine Amino Transférase
ARN :	Acide Ribonucleique
ARV :	Antirétroviraux
AZT :	Zidovudine
BMI :	Body Mass Index
CD4 :	Lymphocytes T4
CD8 :	Lymphocytes T8
CDC :	Center for Diseases Control
CMV :	Cytomégalovirus
CPK :	Créatine Phosphokinase
CTA :	Centre de Traitement Ambulatoire
D4T :	Stavudine
DDC :	Zalcitabine
DDI :	Didanosine
gGT :	Gamma Glytaryl Transférase
HIV :	Humman Imune deficiency Virus
IDV :	Indinavir
IP :	Inhibiteurs de Protéase
ISA ARV :	Initiative Sénégalaise d'Accès aux antirétroviraux
LEMP :	Leuco-encéphalite Multifocale Progressive
NFS :	Numération Formule Sanguine
NFV :	Nelfinavir

NUC : Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PAL : Phosphatases Alcalines  
PCR : Polymérase Chaîne Reaction  
PV VIH : Personnes Vivant avec le VIH  
RT : Reverse Transcriptase  
RTV : Ritonavir  
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise  
SNC : Syndrome Nerveux Central  
SQV : Saquinavir  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
VZV : Varicelle Zoma Virus

# INTRODUCTION

## **INTRODUCTION**

Le virus de l'Immunodéficience Humaine VIH-2 est aussi responsable que le VIH-1 d'une immunodépression profonde par destruction progressive de lymphocytes T CD4, amenant à la même sévérité potentielle.

L'infection par le VIH-2 concerne un faible nombre de patients et intéresse toutes les localités du globe. Cependant les prévalences, bien qu'en baisse, restent plus élevées en Afrique de l'Ouest, mais le virus est également retrouvé en Angola et au Mozambique.

D'autres pays européens comme le Portugal et la France dénombrent un grand nombre de cas à cause de leurs échanges historiques avec des pays de fortes prévalences [11, 69, 70].

Au Sénégal, l'infection par le VIH en général et par le VIH-2 en particulier est stable avec une faible prévalence (inférieure à 2 %). La prévalence du VIH-2 était généralement plus élevée que celle du VIH-1 dans les groupes sentinelles, mais depuis 1996 on observe une inversion des tendances entre le VIH-1 et le VIH-2 [33, 60, 65].

La pandémie du sida constitue en ce troisième millénaire l'un des plus gros défis en matière de santé publique.

Depuis le début de l'épidémie, de nombreux progrès ont été faits sur les plans épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

Dans le domaine diagnostique, les progrès réalisés concernent surtout le VIH-1. Il n'y a pas encore de méthode consensuelle d'utilisation en routine pour la détermination de la charge virale plasmatique chez les patients vivant avec le VIH-2.

Dans le domaine thérapeutique, la découverte de nouvelles classes médicamenteuses et le concept de multithérapie antirétrovirale ont permis une inhibition de la réplication virale et une amélioration du statut immunologique des patients, avec pour conséquence, une réduction de la morbidité, de la mortalité et du nombre de cas de Sida. Mais de nombreux efforts restent à faire notamment dans la recherche d'un vaccin efficace et d'un traitement curatif de la maladie.

Les données relatives à l'efficacité des antirétroviraux dont nous disposons proviennent pour la plupart d'essais cliniques ou d'études prospectives bien structurées sur le VIH-1. Cependant très peu d'études ont été réalisées sur le VIH-2, d'une part dans les pays développés où l'infection par le VIH-2 est relativement peu rencontrée, et d'autre part en Afrique Sub

Saharienne en général et au Sénégal en particulier, pays à moyens limités, où peu de patients bénéficient du traitement antirétroviral. A cela s'ajoute le risque de se poser dans les pays en voie de développement un véritable problème en ce qui concerne le traitement de deuxième ligne chez les patients infectés par le VIH-2 parce que l'éventail thérapeutique est très limité.

De telles études nous semblent utiles car peuvent aider les cliniciens pour le choix des molécules antirétrovirales et des différentes associations possibles compte tenu des problèmes d'interactions médicamenteuses, des problèmes de toxicité pouvant limiter le succès thérapeutique et de la résistances naturelles du VIH-2 aux inhibiteurs non nucléosidiques de la RT et à certains IP.

C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail dont les objectifs sont les suivants :

- Evaluer l'efficacité clinique et immunologique des antirétroviraux chez les patients vivant avec le VIH-2 ;
- Déterminer les problèmes de toxicité dues aux antirétroviraux sur le plan clinique et biologique chez les patients vivant avec le VIH-2 ;
- Formuler des recommandations pour une meilleure prise en charge des patients infectés par le VIH-2.

Pour atteindre ces objectifs, notre plan d'étude sera articulé en trois parties :

- ❖ Une première partie constituée par un ensemble de rappels d'ordre épidémiologique, virologique, clinique et thérapeutique ;

- ❖ Une deuxième partie qui correspond à notre travail personnel, constituée par l'exposé de notre méthodologie et les résultats obtenus avec leurs commentaires et discussion ;
- ❖ Une troisième partie consacrée à la conclusion et aux recommandations.

**PREMIERE PARTIE :**

**RAPPELS**

**CHAPITRE I :**  
**ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DE**  
**L'INFECTION A VIH-2**

## **1 - Rappel historique**

En 1980, POIESZ et Coll. de l'équipe de GALLO publièrent l'isolement et la caractérisation du premier rétrovirus humain (Human T-cell Leukemia/Lymphoma virus) ou HTLV-I [28].

En 1981, les premiers cas du syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA furent décrits chez les homosexuels californiens atteints de pneumocytose pulmonaire par le centre de contrôle des maladies d'Atlanta (Center for Disease Control = C.D.C.).

En 1983, BARRE-SINOUSI et coll. de l'équipe de MONTAGNIER isolèrent le premier virus responsable du SIDA à partir des cellules ganglionnaires d'un homosexuel atteint de lymphadenopathie persistante et le nomment Lymphadenopathy Associated Virus (L. A. V.)

Dans la même année, l'équipe de R. GALLO isole le même type de virus et le nomme HTLV III (Human T Lymphotropic Virus 3).

En février 1985, des équipes américaines et françaises en collaboration avec le Professeur Souleymane MBOUP isolent au Sénégal un deuxième virus apparenté au HTLV<sub>III</sub>, dénommé HTLV<sub>IV</sub> à partir de sérums de travailleuse du sexe [8].

En mai 1986, un Comité International de nomenclature propose l'acronyme de VIH-1 pour le premier virus et VIH-2 pour le deuxième virus.

En 1987, c'est le premier pas dans la thérapeutique médicamenteuse de l'infection à VIH avec la commercialisation de la Zidovudine (Retrovir<sup>®</sup>) en Europe et aux USA.

En 1996, la découverte d'une nouvelle formule d'antirétroviraux appelée inhibiteurs de la protéase ou antiprotéase révolutionne le traitement de l'infection à VIH. La trithérapie antirétrovirale associant deux inhibiteurs de la transcriptase reverse et un antiprotéase se révèle efficace dans le traitement du SIDA ; cependant, son coût exorbitant limite son utilisation dans les pays en développement [9, 28, 78].

## **2 - Aspects épidémiologiques de l'infection à VIH-2**

### **2 - 1- Dans le monde**

La progression de la pandémie du SIDA demeure stupéfiante lorsqu'on considère l'ensemble de la planète.

En décembre 2002, 42 millions de personnes vivent avec le VIH/SIDA de par le monde, dont 3,2 millions d'enfants de moins de 15 ans et 19,2 millions de femmes. D'après les estimations, 25 millions de personnes sont mortes du SIDA depuis le début de l'épidémie [60, 82].

Les deux types de virus coexistent avec une nette prédominance pour le VIH-1. Cependant la prévalence du VIH-2 demeure élevée en Afrique de l'Ouest et dans les anciennes colonies portugaises (Mozambique et Angola). Les données sérologiques connues relatives, d'une part à l'Asie, d'autre part à l'Amérique Centrale et du Sud individualisent de petits pôles de l'infection isolés à l'intérieur de vastes territoires où celle-ci n'est pas ou guère recherchée.

En Europe occidentale et en Amérique du Nord, le VIH-2 est dépisté de façon plus ou moins occasionnelle, essentiellement parmi des sujets (re) venus d'Afrique.

Au Portugal, la dynamique de l'infection est singulière. Des prévalences notables (souvent 3 à 5 %) sont relevées parmi des sujets nés ou ayant séjourné dans des pays africains [11, 70].

## 2 – 2 - En Afrique

L'Afrique, en particulier au sud du Sahara est la région du monde la plus touchée par le VIH/SIDA et en particulier par le VIH-2. Elle abrite en décembre 2002, 29,4 millions d'adultes et d'enfants vivants avec le VIH/SIDA, soit 70 % du total mondial.

Le VIH-2 est répandu principalement dans les pays du Golf de Guinée et en Afrique Occidentale. Un important foyer se localise en Guinée Bissau. Selon une enquête de 1987-1888, les prévalences moyennes sont proches de 10 % dans les centres urbains, 7 % en milieu rural et l'enquête de 1996 a objectivé dans ce pays une prévalence de 6,8 % dans la population générale [44]. Ce foyer s'étend, très atténué, en direction du nord (Gambie, Sud du Sénégal) où les prévalences n'excèdent pas 2 à 3 % en milieu urbain.

Ailleurs, les prévalences sont faibles, le plus souvent inférieurs à 0,5 % et l'infection est fréquemment dépistée, sous la forme de cas isolés ou groupés.

Les prostituées sont reconnues être spécialement exposées à une contamination.

Les données sérologiques recueillies suggèrent aussi que le VIH-2 est très rare à l'Est et au Sud du continent, sauf au Mozambique où il est trouvé partout à un niveau toujours faible (le plus souvent de 1 à 2 %) [11, 45, 67, 69, 70].

## 2 – 3 - Au Sénégal

Les premiers cas de SIDA ont été déclarés à l'OMS en 1986 (6 cas). Les deux types de virus ont été identifiés dans la population générale, ce sont le VIH-2 et le VIH-1.

La prévalence du VIH-2 était généralement plus élevée que celle du VIH-1 dans les groupes sentinelles. Mais depuis 1996 on observe une inversion des tendances entre le VIH-1 et le VIH-2.

Ainsi en 2002, les prévalences moyennes du VIH-2 chez les professionnelles du sexe, les malades hospitalisés, les tuberculeux et chez les femmes enceintes sont respectivement de 4,7 %, 2 %, 1,1 %, et 0,2 % contre 14,4 %, 13,4 %, 8,8 %, et 1,1 % pour le VIH-1 [33, 65].

La séro-prévalence du VIH dans la population générale serait inférieure à 1 % en 2002 [60].

La principale voie de transmission de l'épidémie est hétérosexuelle.

## 2 – 4 - Modes de transmission du VIH-2

Le VIH-2 a les mêmes modes de transmissions que le VIH-1 : la transmission sexuelle, la transmission sanguine et la transmission de la mère à l'enfant.

→ La transmission sexuelle :

La transmission de la voie sexuelle est de la même efficacité pour le VIH-2 que pour le VIH-1, mais des études ont montré que le risque de transmission sexuelle du VIH-2 est cinq à neuf fois plus bas que celui du VIH-1 [13, 23, 41, 42, 45, 79].

La voie sexuelle est le mode de contamination le plus fréquent dans le monde (80 %) [32].

La transmission dans le sens homme-femme serait plus importante que dans le sens femme-homme. Ceci s'explique par le fait que la charge virale des sécrétions cervico-vaginales serait de moins d'une particule virale infectieuse par millilitre, soit 10 à 50 fois moindre que dans le sperme [9, 32].

→ La transmission sanguine

Elle peut se produire de plusieurs manières :

- La transfusion sanguine ;
- La toxicomanie, par usage de drogues injectables avec partage des aiguilles ou des seringues contaminées ;
- Les accidents d'exposition au sang, se produisant le plus souvent lors d'une piqûre accidentelle avec du matériel contaminé ou chez le personnel soignant lors de la manipulation de matériel médico-chirurgical ou après projection de liquide biologique sur une peau lésée.

→ La transmission de la mère à l'enfant

La transmission du VIH d'une mère séropositive à son bébé ou transmission verticale est responsable de la majorité des cas d'infection à VIH chez les enfants de moins de 15 ans.

La transmission materno-fœtale du VIH-2 est rare et est significativement moindre que celle du VIH-1. La contamination peut s'effectuer pendant la grossesse par voie transplacentaire, pendant l'accouchement ou après la naissance par suite de l'allaitement au sein [2, 4, 13, 15, 45, 79].

Le risque de transmission augmente si la mère est à un stade avancé de l'infection, si le taux de lymphocytes CD4 est faible, si la charge virale plasmatique est élevée et si l'exposition du fœtus aux liquides organiques de la mère infectée est intense.

L'administration de Zidovudine (AZT) par voie orale à partir du quatrième mois de grossesse, par voie intraveineuse pendant le travail puis pendant six (06) semaines au nourrisson non nourri au sein, réduit de deux tiers le risque de la transmission materno-fœtale [7, 72, 78].

**CHAPITRE II :**  
**ASPECTS VIROLOGIQUES DE L'INFECTION**  
**A VIH-2**

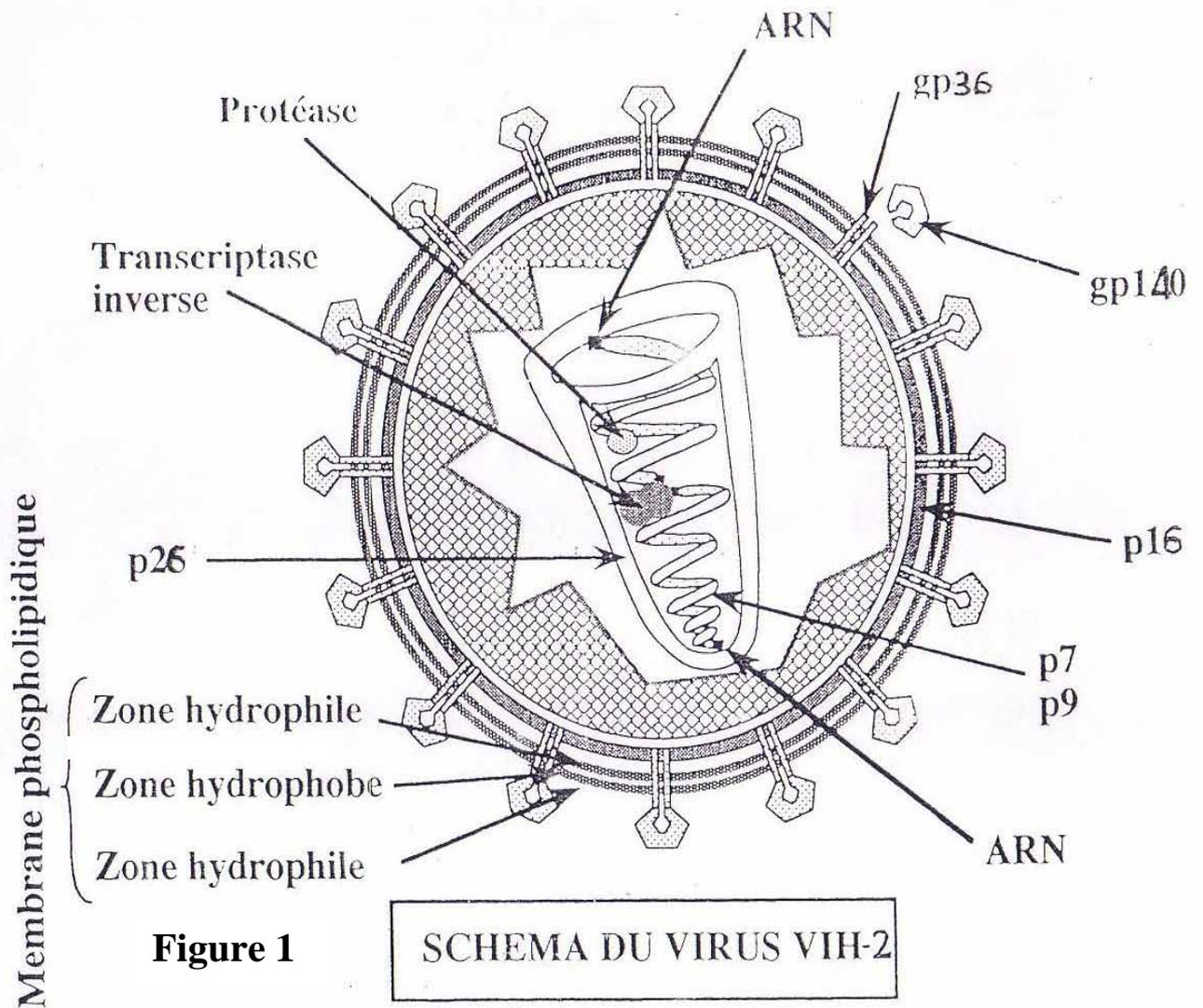
## 1 – Structure du VIH-2

Le VIH-2 appartient à la famille des rétrovirus et à la sous-famille des lentivirus.

En microscopie électronique, il se présente schématiquement sous la forme d'une particule sphérique de 80 à 120 nanomètres de diamètre avec un core excentré et une enveloppe avec des spicules (figure 1).

Ce core central est formé des deux molécules d'ARN simple brin et de trois protéines : une protéine interne majeure (p26), une protéine plus interne (p12) associée à l'ARN qui est souvent dissociée en deux sous-unités et une protéine plus externe appelé protéine de membrane ou de matrix (p16), à laquelle est associée une enzyme virale, la protéase. Par ailleurs, le core viral contient des molécules de reverse transcriptase (RT) et d'intégrase.

Autour de cette nucléocapside se trouve l'enveloppe virale, formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire, et deux glycoprotéines (gp) virales. La glycoprotéine transmembranaire (gp 36) traverse la double couche lipidique ; elle est attachée par des liaisons faibles non covalentes à la glycoprotéine d'enveloppe externe (gp 140), qui fait saillie à la surface du virus sous forme de spicules [ 13, 28 ].



## 2 – Organisation génomique

Le génome du VIH-2 est diploïde, fait de deux molécules d'ARN identiques réunies par des liaisons hydrogènes. Le génome du VIH qui compte plus de 9 700 nucléotides, est flanqué de chaque côté par des séquences répétées appelées Long Terminal Repeat (LTR) qui jouent un rôle essentiel dans l'intégration du virus et sa transcription.

Il contient comme tous les rétrovirus, trois gènes codant pour les protéines de structures du virus et pour des protéines enzymatiques.

De l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', on distingue ainsi : les gènes gag, pol et env, codant respectivement pour les protéines internes, les enzymes virales (protéase, RT et intégrase) et les glycoprotéines d'enveloppe.

Ce qui caractérise le génome des VIH, c'est son grand nombre de gènes régulateurs, codant des protéines qui régulent la réplication virale dans les cellules infectées où on les trouve. Ces gènes régulateurs sont responsables de la complexité de l'organisation génétique des VIH. Il faut citer les gènes transactivateur (tat), negative expression factor (nef), régulateur (rev), viral infectivity factor (vif), viral protein r (v p r) et viral protein x (v p x) pour le VIH-2 et viral protein u (v p u) pour le VIH-1.

L'homologie entre le VIH-2 et le VIH-1 au niveau génomique est de l'ordre de 50 %. Le génome de VIH-2, ne contient pas le gène v p u présent chez le VIH-1, mais possède, comme certains virus simiens, un gène v p x [10, 13].

### 3 - Cycle de réplication

Le cycle de réplication du virus VIH peut être divisé en deux étapes. La première, qui se termine par l'intégration du virus dans le génome cellulaire, s'effectue uniquement par les enzymes virales. La deuxième, qui comprend la synthèse de nouveaux virions, est régulée à la fois par des mécanismes cellulaires et viraux. Chaque étape de la réplication des VIH peut être la cible d'intervention thérapeutique.

#### 3 – 1 - Entrée du virus dans la cellule : (figure n° 2)

Le virus s'attache à son récepteur spécifique, la molécule CD4, par l'intermédiaire de sa glycoprotéine d'enveloppe externe.

Cette fixation est suivie d'un clivage protéolytique de la boucle V3 de la glycoprotéine d'enveloppe externe par des protéases cellulaires. Il en résulte un changement conformationnel de la glycoprotéine qui lui permet de reconnaître des protéines à la surface de la cellule appelées corécepteurs, qui sont des récepteurs de chimiokines (substances chimio-attractantes).

Cette interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe externe et le corécepteur résulte en une fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule, ce qui aboutit à l'entrée du VIH dans la cellule hôte [13, 28, 73].

#### 3 – 2 - Rétro transcription et intégration

Une fois entré dans la cellule, l'ARN viral est rétrotranscrit dans le cytoplasme en ADN proviral par la RT (ADN polymérase ARN dépendante). La reverse transcriptase (RT), qui est aussi une ADN polymérase ADN dépendante, copie l'ADN viral monocaténaire en ADN double brin qui passe

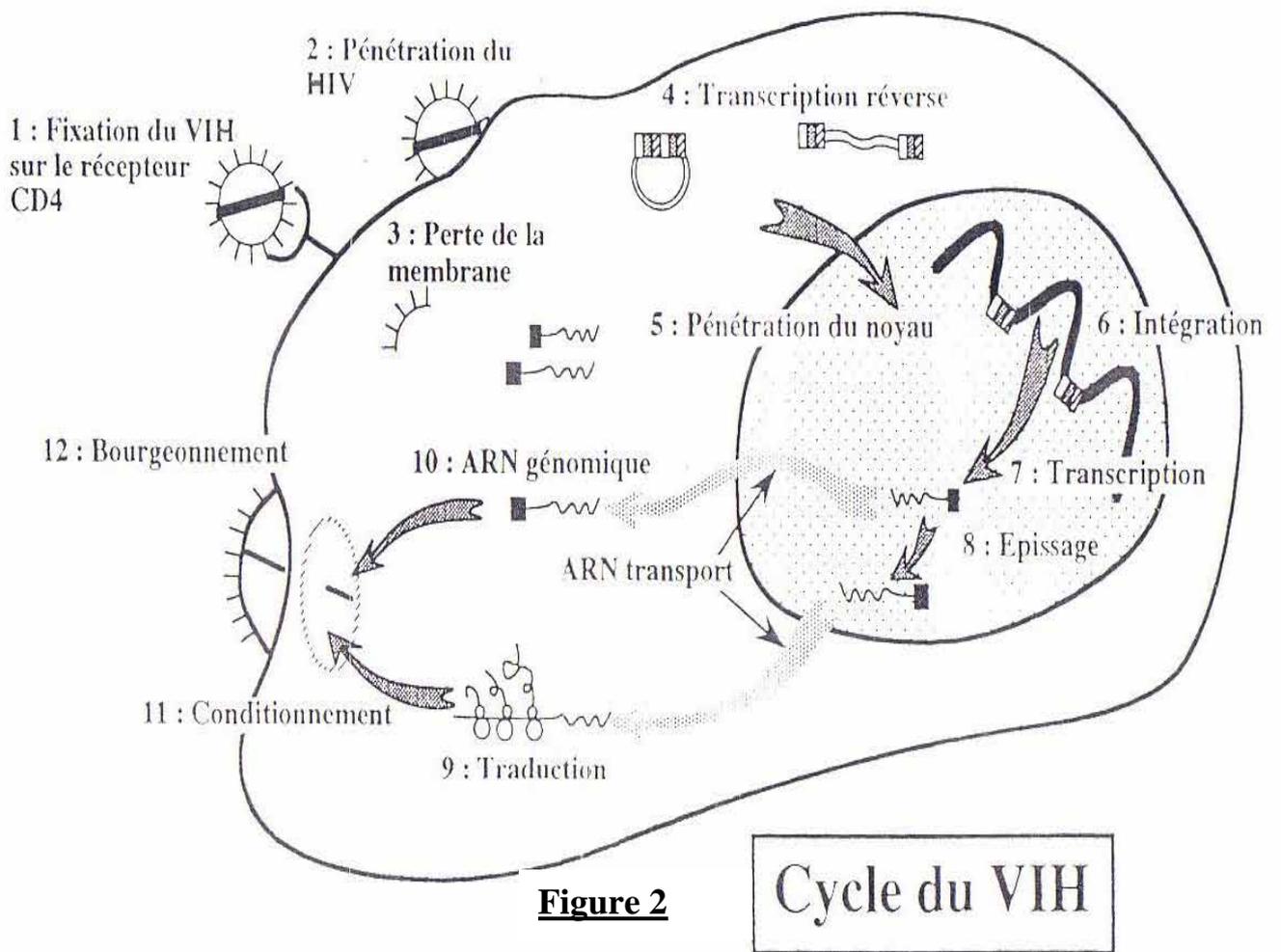
dans le noyau de la cellule et s'intègre dans l'ADN chromosomique grâce à l'intégrase virale. L'intégration nécessite le transfert de l'ADN proviral dans le noyau sous forme d'un complexe contenant la protéine de matrix, la protéine v p r et la protéine de nucléocapside.

### 3 – 3 - Transcription et synthèse des protéines virales

Après intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire, la transcription du génome viral en ARN messenger (ARNm) s'effectue par l'ARN polymérase II cellulaire à partir du LTR 5' où se trouve le promoteur.

Les premiers ARNm transcrits, doublement épissés (environ 2 kilobases) codent pour les gènes régulateurs et en particulier les gènes tat, rev et nef. Après cette phase précoce apparaissent des ARNm plus longs codant les protéines gag, pol, env, vif, vpr, et vpx.

Les ARNm viraux sont alors traduits en protéines virales dans le cytoplasme grâce à la machinerie de la cellule. Cette synthèse des protéines virales est suivie de l'encapsidation et de la dimérisation de l'ARN viral qui font intervenir les protéines de nucléocapside. Finalement, les virus sortent de la cellule par bourgeonnement, sous une forme immature (action de la protéine vpx et vif). La maturation extracellulaire est liée à l'action de la protéase virale [13, 28, 73].



**Figure 2**

#### **4 - Tropisme cellulaire**

La disparition progressive des lymphocytes T CD4+ au cours de l'évolution du SIDA oriente logiquement les recherches vers un tropisme particulier du virus VIH pour cette sous-population lymphocytaire. Dès juillet 1983, ce tropisme préférentiel du VIH pour les cellules porteuses de la molécule CD4+ était reconnu [13].

Chez les patients infectés, *in vivo*, le virus se réplique donc dans les lymphocytes CD4+, dans les monocytes du sang et les macrophages des tissus, dans les cellules microgliales et les cellules géantes multinuclées du système nerveux central (SNC), dans les cellules folliculaires dendritiques des ganglions, dans les cellules dendritiques du sang et leurs homologues, les cellules de Langherans, de la peau et des muqueuses. Il se multiplie également dans les syncytiotrophoblastes porteurs de la molécule CD4 [10, 13].

#### **5 - Variabilité génétique**

La variabilité génétique du VIH fut reconnue très tôt après sa découverte. Aucun des virus isolés à partir de différents patients n'était génétiquement identique et, au sein d'un même patient, de multiples formes virales étaient identifiées.

Cette variabilité génétique est liée à la combinaison de taux élevés de réplication d'une part, et aux erreurs de lecture de l'information génétique que fait la reverse transcriptase (RT) d'autre part, ainsi qu'au pouvoir recombinogène de cette enzyme chez les personnes infectées.

La variabilité porte essentiellement sur le gène *env*, les gènes *gag*, et *pol* étant plus conservés.

Sur la base de l'étude des séquences génétiques, on distingue actuellement sept (07) sous-types de VIH-2 de A à G avec une prédominance du sous-type A dans la partie Ouest de l'Afrique Occidentale (Sénégal, Guinée-Bissau) et du sous-type B en Côte d'Ivoire. Les autres sous-types ont été documentés chez quelques individus seulement.

Tandis que, pour le VIH-1 on distingue trois (03) groupes : groupe M (Majeur), le groupe O (« Outlier » en anglais) et le groupe N (Nouveau ou « non M, non O »). Au sein du groupe M, neuf (09) sous-type ont été identifiés : A, B, C, D, F, G, H, J, et K.

La variabilité des VIH a de nombreuses conséquences, dont la plus importante est constituée par les difficultés à l'obtention d'un vaccin. Elle est aussi responsable de l'émergence de la résistance aux anti rétroviraux [13, 45, 62].

**CHAPITRE III :**  
**ASPECTS CLINIQUES DE L'INFECTION**  
**A VIH-2**

## **1 – Histoire naturelle de l'infection par le VIH-2 chez l'adulte**

Le terme d' « histoire naturelle » désigne l'ensemble des manifestations cliniques, biologiques et virologiques ainsi que leur chronologie, observables entre la contamination par le VIH et la survenue de la maladie SIDA.

Le VIH-2 est responsable d'une immunodépression aussi profonde que le VIH-1, amenant à la même sévérité potentielle. Les manifestations cliniques sont identiques et l'immunodépression serait acquise plus lentement avec le VIH-2 objectivant pour ce virus une incubation plus longue.

On décrit quatre phases cliniques :

- ❖ la primo-infection ;
- ❖ la phase de séropositivité asymptomatique ;
- ❖ la phase de lymphadénopathie généralisée et persistante (LGP) ;
- ❖ la phase de maladie.

### **1 – 1 - La primo-infection**

L'infection se traduit par une séroconversion qui survient, dans 90 % des cas, dans les 15 jours à 3 mois suivant la contamination, quelque soit le mode de contamination. La primo-infection est cliniquement symptomatique dans 30 à 50 % des cas. Les premiers symptômes surviennent le plus souvent 10 à 15 jours après la contamination (extrêmes de 5 à 30 jours).

Les signes cliniques sont peu spécifiques et variables, et réalisant habituellement un syndrome mononucléosique, associant le plus souvent de la fièvre, des adénopathies, une odynophagie avec pharyngite érythémateuse, une éruption cutanée maculo-papuleuse prédominant au visage, au tronc et

aux extrémités, des myalgies, une asthénie, des céphalées, plus rarement des nausées ou des vomissements, une diarrhée.

Exceptionnellement, on peut observer des manifestations neurologiques telles que méningites aiguës lymphocytaires, paralysie faciale, syndrome de Guillain et Barré, signes d'encéphalite, des ulcérations génitales ou buccales.

Ces signes sont spontanément résolutifs en quelques jours, à quelques semaines, parfois suivis d'une longue période d'asthénie.

A la biologie, on observe une inversion de la formule leucocytaire, un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose portant sur les lymphocytes CD8 et il existe une déplétion en lymphocytes CD4. On note une élévation des transaminases dans 50 % des cas.

Le diagnostic positif repose sur l'apparition de deux marqueurs virologiques, qui sont, par ordre d'apparition chronologique, l'ARN VIH plasmatique, et les anticorps anti-VIH. L'ARN VIH plasmatique est détectable dès le dixième jour suivant la contamination. Les anticorps anti-VIH deviennent détectables par un test enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) en moyenne trois à quatre semaines après la contamination. Le Western Blot ne détecte que des anticorps dirigés contre la capsid avant que n'apparaissent dans un second temps des anticorps dirigés contre l'enveloppe [49, 78].

### 1 – 2 – La phase de séropositivité asymptomatique

Cette phase de la maladie suit la primo-infection et correspond au stade A de la classification CDC (Centers For Diseases Control) de 1993.

La période de latence qui sépare la primo-infection de l'apparition des premiers symptômes est variable, plus longue pour le VIH-2 et dure en moyenne huit (08) ans [23, 41, 49, 86].

C'est une phase qui est cliniquement silencieuse, mais biologiquement active. La réplication virale est constante dans les organes lymphoïdes ; l'ARN viral est présent dans le plasma et les lymphocytes circulant chez près de 90 % des patients, facteur de dissémination de la maladie. La destruction progressive du système immunitaire détermine l'apparition des manifestations cliniques de la phase symptomatique [49].

### 1 – 3 – La phase de lymphadénopathie généralisée et persistante (LGP)

Le syndrome lymphadénopathique est fait d'adénopathies superficielles, multiples, indolores, plus souvent symétriques d'apparition progressive et durable. Ce sont des adénopathies d'au moins un centimètre de diamètre, siégeant dans au moins deux territoires extra inguinaux non contigus et évoluant depuis plus de trois mois, en dehors de toute autre pathologie locale ou générale susceptible d'expliquer leur présence. Lorsqu'une biopsie ganglionnaire est pratiquée, elle montre une hyperplasie folliculaire bénigne avec nombreux lymphocytes B.

La LGP correspond à une infection virale chronique sans symptôme clinique et survient chez 20 à 50 % des patients [5, 53, 78].

## 1 – 4 – Phase de maladie

### 1 – 4 – 1 – Les manifestations cliniques mineures

Elles apparaissent après une durée d'évolution variable, comprise habituellement entre 3 et 5 ans, et traduisent une immunodépression mineure.

Certaines sont chroniques ou récidivantes, peu ou pas invalidantes, d'autres sont aiguës.

#### → Les manifestations cutanéomuqueuses

- Dermites séborrhéiques touchant la face, le cuir chevelu ;
- Candidoses génitales ou péri-anales, buccales ou bucco-pharyngées ;
- Impétigo, folliculite, prurigo d'évolution chronique ou récidivante ;
- Zona, verrues, condylomes, Molluscum contagiosum ;
- Herpès génital ou périnéal ;
- Leucoplasie chevelue liée au virus EBV ;
- Ulcérations buccales aphtoïdes.

#### → Les manifestations dysimmunitaires

- Syndrome de Raynaud
- Syndrome sec de GOUGEROT - SJÖGREN
- Polymyosites, polyarthrites inflammatoires
- Polynévrites
- Purpura thrombopénique

#### → Les perturbations hématologiques

Elles sont fréquentes, parfois précoces et toutes les lignées peuvent être touchées

- Neutropénie
- Lymphopénie progressive
- Thrombopénie
- Anémie

—→ Les symptômes constitutionnels

Ces symptômes témoignent d'une progression de l'infection virale et surviennent habituellement chez des sujets ayant  $< 200$  lymphocytes CD4 / mm<sup>3</sup>. Il s'agit de :

- Une altération de l'état général ;
- Une fièvre modérée mais persistante ;
- Sueurs nocturnes abondantes ;
- Une perte de poids supérieure à 10 % du poids initial ;
- Une diarrhée se prolongeant au-delà d'un mois sans aucune cause identifiable.

#### 1- 4 – 2 – La phase de SIDA – maladie

Il s'agit de la forme évoluée de l'infection à VIH, définie par la survenue de manifestations infectieuses opportunistes ou tumorales liées à la déplétion profonde de l'immunité cellulaire (tableau I)

A – Les infections opportunistes

❖ Parasitaires

- Pneumocystose à *pneumocystis carinii* ;
  - Toxoplasmose ;
  - Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois ;
  - Isosporose avec diarrhée > 1 mois ;
  - Microsporidiose ;
  - Anguillulose.
- ❖ Mycosiques
- Candidose oesophagienne, buccale, trachéale, bronchique ou pulmonaire ;
  - Cryptococcose ;
  - Histoplasmose ;
  - Aspergillose (rare) ;
  - Coccidioïdomycose généralisée.
- ❖ Bactériennes
- Mycobactériose disséminée à *Mycobacterium avium* ou *M. Kansasii* ;
  - Tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire ;
  - Salmonellose mineure.
- ❖ Virales
- Cytomégalovirose ;
  - Herpes virose
  - Varicelle, Zona
  - Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) due à un papovavirus, virus JC.

## B - Les néoplasies

- Sarcome de KAPOSI notamment chez un patient âgé de moins de 60 ans ;
- Lymphome malin cérébral isolé ;
- Lymphome malin non HodgKinien à cellules B ou de phéno-type immunologique inconnu et soit de type lymphome à petites cellules à noyau non encoché (BURKITT ou non BURKITT) ; soit de type Sarcome immunoblastomatique ;
- La fréquence des cancers épithéliaux, en particulier les cancers du col chez la femme et les cancers ano-rectaux chez l'homme.

**Tableau I** : Infections opportunistes au cours du SIDA

	Agents	Localisations
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumocystis Carinii</li> <li>- Toxoplasma gondii</li> <li>- Cryptosporidium</li> <li>- Isospora belli</li> <li>- Microsporidies</li> <li>- Leishmaniose</li> <li>- anguillulose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poumons</li> <li>- SNC,rétine,poumon, disséminée</li> <li>- Tube digestif, voies biliaires</li> <li>- Tube digestif</li> <li>- Tube digestif, urines, Sinus</li> <li>- Moelle, disséminée</li> <li>- Tube digestif</li> </ul>
Champignons	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Candida</li> <li>- Cryptococcus neoformans</li> <li>- Histoplasmosse (rare)</li> <li>- Aspergillus (rare)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bouche, œsophage, poumons</li> <li>- SNC, poumons ou disséminée</li> <li>- Disséminée</li> <li>- Poumons ou disséminées</li> </ul>
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mycobacterium avium intracellulaire</li> <li>- Mycobacterium tuberculosis</li> <li>- Salmonella non typhi</li> <li>- Shigella</li> <li>- Syphilis</li> <li>- Streptococcus pneumoniae</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sang, ganglions, tube digestif, disséminée</li> <li>- Poumons, ganglions, disséminée</li> <li>- Septicémie, tube digestif</li> <li>- tube digestif, septicémie</li> <li>- SNC, peau, œil</li> <li>- Poumons, Disséminée</li> </ul>
Virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytomégalo virus (CMV)</li> <li>- Herpès</li> <li>- Varicelle, zona (VZV)</li> <li>- Papovavirus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rétine, tube digestif, SNC, poumons</li> <li>- Peau, muqueuse, poumons, tube digestif</li> <li>- Peau, système nerveux</li> <li>- Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP)</li> </ul>

## C - Le Syndrome cachectisant dû au VIH

- Perte de poids > 10 % du poids corporel ;
- Diarrhée chronique > 1 mois ;
- Asthénie invalidante ;
- Fièvre depuis plus de 30 jours.

Pour ce syndrome, aucune étiologie n'est retrouvée en dehors du VIH.

## D - Autres manifestations cliniques

- L'encéphalite due au VIH qui se traduit par des troubles des fonctions supérieures, troubles de la mémoire, troubles psychiques et l'installation progressive d'un syndrome démentiel ;
- La pneumopathie interstitielle lymphoïde ;
- Une atteinte rénale due au VIH réalise un tableau de glomérulonéphrite avec hyalinose segmentaire et focale ;
- Purpura thrombopénique immunologique ;
- Neuropathies périphériques diverses, myélites ;
- Des ulcérations oeso-gastro-duodénales [49, 78].

## 2 - Définitions et classifications

La difficulté à recourir à des techniques de diagnostic sophistiquées ou à disposer d'équipements adéquats a conduit à une définition clinique, par score pour le sida en Afrique. Depuis 1981, plusieurs classifications de l'infection par le VIH ont été utilisées, basées essentiellement sur des critères cliniques. La classification actuellement utilisée a été proposée par le C.D.C. (Centers for Disease Control) d'Atlanta (Etats-Unis) en 1993 pour les adultes et adolescents.

**Tableau II**

Classification en trois stades cliniques de l'infection par le VIH et infections classant SIDA (Stade C), CDC 1993

<p>Stade A</p> <p>Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C /</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Infection VIH asymptomatique</li><li>- Lymphadénopathie généralisée persistante</li><li>- Primo-infection symptomatique</li></ul>	<p>Stade C</p> <p>Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire</li><li>- Candidose de l'œsophage</li><li>- Cancer invasif du col</li><li>- Coccidioïdomycose disséminée ou extra pulmonaire</li><li>- Cryptococcose extra pulmonaire</li><li>- Cryptosporidiose intestinale supérieur à 1 mois</li><li>- Infection à CMV (autres que foie, rate ou ganglions)</li><li>- Rétinite à CMV</li><li>- Encéphalopathie due au VIH</li><li>- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ou localisation bronchique, pulmonaire ou oesophagienne</li><li>- Histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire</li><li>- Isosporose intestinale chronique (&gt; 1 mois)</li><li>- Sarcome de Kaposi</li><li>- Lymphome de Burkitt ; lymphome immunoblastique</li><li>- Lymphome cérébral primitif</li><li>- Infection à Mycobacterium avium ou Kansäi, disséminée ou extra pulmonaire</li><li>- Infection à Mycobacterium tuberculosis, quel que soit le site (pulmonaire ou extra pulmonaire)</li><li>- Pneumonie à pneumocytis carinii</li><li>- Pneumopathie bactérienne récurrente</li><li>- Leucoencéphalite multifocale progressive</li><li>- Septicémie à Salmonella non typhi récurrente</li><li>- Toxoplasmose cérébrale</li><li>- Syndrome cachectique dû au VIH</li></ul>
<p>Stade B</p> <p>Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Angiomatose bacillaire</li><li>- Candidose oropharyngée</li><li>- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement</li><li>- Dysphasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ</li><li>- Syndrome constitutionnel : fièvre (&gt; 38°C) ou diarrhée &gt; 1 mois</li><li>- Leucoplasie chevelue de la langue</li><li>- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatose</li><li>- Purpura thrombocytopénique idiopathique</li><li>- Salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens</li><li>- Neuropathie périphérique</li></ul> <p>Cette catégorie est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu</p>	

Chaque catégorie peut être divisée en fonctions du taux de CD<sub>4</sub> en A<sub>1</sub> A<sub>2</sub> A<sub>3</sub>, B<sub>1</sub> B<sub>2</sub> B<sub>3</sub>, C<sub>1</sub> C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> selon que les CD 4 sont supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>, entre 200 et 499/mm<sup>3</sup> ou inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>

Catégories Cliniques			
Nombre de lymphocytes CD	A	B	C
500/mm <sup>3</sup>	A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>
200 à 499/mm <sup>3</sup>	A <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>
< 200/mm <sup>3</sup>	A <sub>3</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>

### **Tableau III**

#### Définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique

##### CRITERES MAJEURS

- Amaigrissement > 10 %
- Diarrhée > 1 mois
- Fièvre > 1 mois (continue ou intermittente)

##### CRITERES MINEURS

- Toux > 1 mois
- Dermatite prurigineuse généralisée
- Zona récidivant
- Candidose oropharyngée
- Herpès virose chronique
- Lymphadénopathie généralisée

##### CRITERES D'EXCLUSION

- Cancer
- Malnutrition sévère
- Autre étiologie d'immunodéficience

##### LA PRESENCE

- D'au moins 2 critères majeurs et
- D'au moins 1 critère mineur permet de poser le diagnostic du SIDA, de même que la présence
- D'un sarcome de Kaposi agressif
- D'une méningite à crypto coque prouvée

**Tableau IV** : Classification de l'O.M.S

<p><u>Stade clinique 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patient asymptomatique</li><li>- Adénopathies persistantes généralisées</li><li>- Degré d'activité 1 : activité normale</li></ul> <p><u>Stade clinique 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Perte de poids &lt; 10 % du poids corporel</li><li>- Zona (au cours des cinq dernières années)</li><li>- Manifestations cutané-muqueuses (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire)</li><li>- Infections récidivants des voies aériennes supérieures</li><li>- Degré d'activité 2 : patients symptomatique, activité normale</li></ul> <p><u>Stade clinique 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Perte de poids &gt; 10 % du poids corporel</li><li>- Diarrhée inexplicée &gt; 1 mois</li><li>- Candidose buccale</li><li>- Leucoplasie orale chevelue</li><li>- Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente</li><li>- Infection bactérienne sévère</li><li>- Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps.</li></ul>	<p><u>Stade clinique 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Syndrome cachectisant dû au VIH</li><li>- Pneumocystose</li><li>- Toxoplasmose cérébrale</li><li>- Cryptosporidiose avec diarrhée &gt; 1 mois</li><li>- Cryptococcose extrapulmonaire</li><li>- Cytomégalovirose</li><li>- Herpès virose cutanéomuqueuse &gt; 1 mois ou viscérale</li><li>- Leucoencéphalite multifocale progressive</li><li>- Mycose endémique généralisée (histoplasiose, coccidioïdomycose)</li><li>- Candidose oesophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire</li><li>- Mycobactériose atypique disséminée</li><li>- Septicémie à salmonelle mineure</li><li>- Tuberculose extrapulmonaire</li><li>- Lymphome malin</li><li>- Sarcome de Kaposi</li><li>- Encéphalopathie à VIH</li><li>- Degré d'activité 4 : patient alité de plus de 50 % du temps</li></ul>
--	--

**CHAPITRE IV :**  
**TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE**  
**L'INFECTION PAR LE VIH-2**

Depuis 1987, l'arsenal thérapeutique contre le VIH s'est considérablement enrichi. Il est important de souligner que les traitements disponibles sont uniquement virostatiques et ne permettent pas d'envisager l'éradication de l'infection : ils bloquent la réplication virale mais n'ont qu'une action partielle sur le stock des cellules infectées de façon latente [ 25, 30, 85].

## **1 – Les objectifs du traitement antirétroviral**

Ils doivent être de :

- Réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible afin de la rendre « indétectable » le plus longtemps possible ;
- Ralentir l'histoire naturelle de l'infection ;
- Diminuer la mortalité et la morbidité grâce à une prévention et/ou une restauration du déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

L'association de plusieurs molécules antirétrovirales est la seule façon d'atteindre ces objectifs et d'empêcher ainsi l'émergence de résistance du VIH aux ARV.

## **2 - Les moyens thérapeutiques**

Les molécules antirétrovirales disponibles actuellement sur le marché pour le traitement de l'infection à VIH-2 appartiennent à deux grandes familles thérapeutiques : les inhibiteurs de la reverse transcriptase (RT) ou transcriptase inverse (TI) et les inhibiteurs de la protéase (IP).

Les inhibiteurs de la reverse transcriptase sont eux-mêmes divisés en deux groupes : les analogues nucléosidiques et les analogues non nucléosidiques de la RT auxquels le VIH-2 est naturellement résistant [21, 27, 57].

## 2 – 1 - Les inhibiteurs nucléosidiques de la RT (NUC)

Ces médicaments inhibent de façon spécifique la transcriptase inverse du virus. Cette enzyme, une DNA polymérase, transcrit l'information virale qui existe sous forme d'ARN en ADN proviral.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la RT constituent la première classe d'antirétroviraux mis sur le marché notamment avec la commercialisation de la Zidovudine (ou AZT) depuis 1987. Ils constituent la pierre angulaire des combinaisons antirétrovirales.

### 2 – 1 – 1 - Mécanisme d'action

L'effet inhibiteur des analogues nucléosidiques de la RT nécessite leur inclusion dans la chaîne de DNA polymérase par l'intermédiaire de C5 qui doit être préalablement phosphorylé. Après incorporation, ils ne peuvent plus s'accrocher à un autre nucléoside par le C3 qui ne possède pas de groupe hydroxy ; la chaîne est ainsi bloquée [54].

### 2 – 1 – 2 - Molécules disponibles

Les principales molécules disponibles pour le traitement des patients adultes, ainsi que leurs posologies, les conditions de prise et les principaux effets secondaires sont codifiés dans le tableau V.

**Tableau V** : Inhibiteurs nucléosidiques de la RT disponibles pour le traitement des patients adultes [21, 34, 36]

Nom	Présentation	Posologie	Conditions de prise	Effets secondaires
Zidovudine AZT Rétrovir <sup>R</sup>	- Gel à 250 mg - cp à 300 mg - flacon pour perfusion à 200 mg/ml	250 mg x 2/j si poids < 60 kg 300 mg x 2/j si poids ≥ 60 kg	Indifférence	Anémie, neutropénie, leucopénie, myalgie, céphalées, nausées, acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.
Didanosine DDI Videx <sup>R</sup>	Cp à 100, 150 et 400 mg Gel à 250 et 400 mg	150 mg x 2 /j si poids < 60 kg 200 mg x 2/j si poids ≥ 60 kg ou 250 mg en prise unique si < 60 kg 400 mg en prise unique si ≥ 60 kg	A jeun ½ h avant le repas ou 2 h après le repas. Avec IDV : prendre les 2 produits à jeun à 1 h d'intervalle.	Pancréatite (clinique ou biologique), neuropathie périphérique, altération de la fonction hépatique, hyperuricémie asymptomatique, acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.
Lamivudine 3TC Epivir <sup>R</sup>	Cp à 150 mg	150 mg x 2 /j	Indifférence	Généralement bien tolérée. Acidose lactique, cas d'hépatite grave, cas de pancréatite, cas de neuropathie périphérique. Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de 3TC.

AZT + 3TC Combivir <sup>R</sup>	Cp à 300 mg d'AZT + 150 mg de 3TC	1 cp x 2/j	Indifférence	On peut retrouver les effets secondaires des deux molécules
Stavudine d4T Zérit <sup>R</sup>	Gel à 15, 20, 30 et 40 mg	30 mg x 2/j si poids < 60 kg 40 mg x 2/j si poids ≥ 60 kg	Indifférence	Neuropathie périphérique dose-dépendante, élévation des transaminases pancréatite, acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.
Zalcitabine ddC Hivid <sup>R</sup>	cp à 0,750 mg et 0,375 mg	0,750 mg toutes les 8 heures	Indifférence	Neuropathie périphérique, ulcérations buccales, oesophagiennes, pancréatite, élévation des enzymes hépatiques, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque acidose lactique.
Abacavir ABC Ziagen <sup>R</sup>	cp à 300 mg	300 mg x 2/j	Indifférente	- Réactions d'hypersensibilité pluri symptomatiques : fièvre, avec ou sans éruption cutanée, malaise, troubles digestifs, respiratoires, musculaires, articulaires, lésions muqueuses, paresthésies, céphalées, œdème,

				hypotension artérielle. - Troubles digestifs, fatigue, céphalées. - Acidose lactique
AZT + 3TC + ABC Trizivir <sup>R</sup>	Cp à 300 mg d'AZT + 150 mg de 3TC + 300 mg d'ABC	1 cp x 2/j	Indifférence	On peut retrouver les effets secondaires des 3 molécules
Ténofovir disoproxil fumarate Viread <sup>R</sup>	cp à 300 mg	1 cp/jour	Au cours des repas	- Troubles digestifs légers à modérés, - Hypophosphatémie légère à modérée, - Néphrotoxicité

Au Sénégal, les molécules disponibles sont :

- La Zidovudine (AZT)
- La didanosine (DDI)
- La lamivudine (3TC)
- Le combivir (AZT + 3TC)
- et la stavudine (d4T)

## 2 – 2 - Inhibiteurs de la protéase (IP)

Les inhibiteurs de la protéase (IP), constituent la toute dernière classe de drogues antirétrovirales apparues sur le marché. Leur introduction dans les traitements antirétroviraux en 1996 a marqué le début de l'ère de la trithérapie.

Ils ont suscité un enthousiasme énorme, renforcé par les résultats d'études récentes. Leur efficacité, surtout en association est reconnue à tous

les stades de l'infection. Cependant leur utilisation est limitée par le développement de résistances et par leurs effets secondaires.

#### 2 – 2 – 1 - Cible et mécanisme d'action

La protéase virale est une protéine clé du cycle de réplication du virus VIH. Elle agit en clivant des protéines géantes, précurseurs des enzymes virales et des protéines d'enveloppe. Ce clivage permet la formation de virions qui vont bourgeonner hors de la cellule-hôte et infecter de nouvelles cellules.

Une inhibition de cette protéase empêche la formation de virions matures. Les virions immatures, ainsi libérés par les cellules infectées, sont alors incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Les inhibiteurs de protéase agissent donc au dernier stade du cycle de reproduction du VIH, en empêchant l'assemblage final de virions infectieux [48].

#### 2 – 2 – 2 - Molécules disponibles

Les principaux IP disponibles pour le traitement des patients adultes, ainsi que les posologies, les conditions de prise et les principaux effets secondaires sont codifiés dans le tableau VI [22, 48].

**Tableau VI :** Les inhibiteurs de protéase disponibles pour le traitement des patients adultes [22, 48]

Nom	Présentation	Posologies	Condition de prise	Effets secondaires
Indinavir IDV Crixivan <sup>R</sup>	Gel à 400 mg	800 mg x 3/j	A jeun, 1 h avant et 2 h après le repas Boire 1,5 l d'eau/j Avec DDI : prendre les 2 produits à jeun à 1 h d'intervalle	- Lithiase urinaire, insuffisance rénale, anémie hémolytique aiguë, sécheresse et réactions cutanées, altération du goût, troubles digestifs, hématomes chez les hémophiles, intolérance au glucose, diabète. Elévation des triglycérides, du cholestérol ; lipodystrophie.
Saquinavir SQV Fortavase <sup>R</sup> Invirase <sup>R</sup>	Gel à 200 mg Gel à 200 mg	1 200 mg x 3/j en association avec Ritonavir (1 000 mg + 100 mg) x 2/j	Pendant les repas ou dans les 2 h qui suivent	Bonne tolérance globale (Invirase <sup>R</sup> mieux supporté que Fortase <sup>R</sup> ) Troubles digestifs modérés ; intolérance au glucose, diabète, lipodystopies ; élévation des transaminases, CPK, gGT ; aggravation hépatique chez les patients ayant antécédents d'hépatite B ou C, ou d'alcoolisme ;

				hématomes chez les hémophiles.
Ritonavir RTV Norvir <sup>R</sup>	Gel à 100 mg Solution buvable à 600 mg/7,5 ml (= 400 mg/5 ml)	600 mg x 2/j	Pendant les repas	Troubles digestifs ; altération du goût ; neuropathie périphérique sensitive ; vasodilatation érythème ; pharyngite ; lipodystrophie, intolérance au glucose, diabète ; élévation des transaminases, des CPK, gGT, PAL, bilirubine. Elévation des triglycérides, cholestérol, amylase, acide urique.
Amprénavir Agénérase <sup>R</sup>	Capsules molles à 150 mg et 50 mg	1 200 mg x 2/j ou 20 mg /kg x 2/j si poids < 50 kg	Au cours ou hors des repas, à ≥ 1 h d'une prise de DDI	Troubles gastro- intestinaux, rashes cutanés, paresthésies buccales ou péribuccales ; élévation des transaminases, triglycérides cholestérol, bilirubine, amylase ; hyper- glycémie, intolérance au glucose, diabète ; hématome chez l'hémophile.

Lopinavir + Ritonavir kaletra <sup>R</sup>	Capsules molle contenant 133,3 mg de Lopinavir + 33,3 mg de Ritonavir	3 capsules x 2/j	Pendant les repas ; à ≥ 1 h d'une prise de DDI	Diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales ; éruption cutanée, purit ; asthénie, céphalées, somnolence ; hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie avec risque de pancréatite ; élévation de ASAT, ALAT, gGT, glycémie. Allongement de l'espace PR (rare).
---	---	------------------	--	---

Les molécules disponibles au Sénégal sont :

- Indinavir (IDV)
- Nelfinavir (NFV)
- Saquinavir (SQV)
- Ritonavir (RTV)

### 3 – Indications du traitement antirétroviral de l'infection à VIH-2

L'hypothèse de l'éradication étant pour l'instant écartée, l'objectif prioritaire du traitement redevient la réduction de la mortalité et de la morbidité liée au VIH grâce à une prévention et/ou une restauration du déficit immunitaire induit par l'infection à VIH. Cela est obtenu au mieux par une suppression durable et maximale de la charge virale plasmatique par les traitements antirétroviraux.

Actuellement, le moyen le plus sûr pour réduire au maximum la charge virale est une trithérapie avec des antirétroviraux puissants dépourvus de résistance croisée entre eux.

Les recommandations thérapeutiques sont fonctions des pays et tiennent compte des paramètres suivants :

- état clinique ;
- charge virale plasmatique ;
- taux de lymphocytes T CD4<sub>+</sub>

### 3 – 1 – Les recommandations internationales

D'après les recommandations internationales actuellement publiées, les critères généraux suivants guident la sélection des candidats à la mise en route du traitement

[25, 27, 81].

- ❖ Patient symptomatique présentant une infection opportuniste majeure, une autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993, ou des symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B, tels qu'une fièvre prolongée ou une candidose oropharyngée sévère. Il est recommandé de mettre rapidement en route un traitement antirétroviral.

En cas de maladie opportuniste nécessitant un traitement spécifique, démarrer celui-ci en urgence et évaluer après 2 - 3 semaines son efficacité et sa tolérance. Le traitement antirétroviral sera alors retardé (de 3 - 4 semaines), pour limiter les toxicités.

Mais en cas d'infection opportuniste pour laquelle il n'existe pas de traitement spécifique (LEMP, cryptosporidiose, encéphalite VIH), débiter le traitement antirétroviral immédiatement.

❖ Patient asymptomatique : l'indication du début de traitement est fondée sur le niveau des lymphocytes CD4 :

- $CD4 < 200/mm^3 \Rightarrow$  traitement recommandé
- $CD4$  entre 200 et  $350/mm^3 \Rightarrow$  le traitement est possible : prendre en compte l'ARN plasmatique en particulier lorsqu'il est supérieur à 100 000 copies/ml. Surveillance régulière immuno-virologique au moins tous les 2 mois.

3 – 2 - Indications dans le cadre de l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux

Dans le cadre de l'Initiative Sénégalaise d'Accès aux Antirétroviraux (ISAARV), la trithérapie antirétrovirale est recommandée chez les patients VIH-2 positifs répondant aux critères cliniques et immunologiques suivants [34, 47] :

- Patient symptomatique au stade SIDA quelque soit le taux de CD4 (en l'absence de tuberculose). NB : Score de Karnofsky  $> 70 \%$ .
- Patient pauci-symptomatique avec un taux de  $CD4 \leq 350 /mm^3$
- Patient asymptomatique avec un taux de  $CD4 \leq 200 /mm^3$

Un bilan paraclinique préthérapeutique est à faire : hémogramme, transaminases, créatinine, glycémie, cliché thoracique, taux de CD4.

Pour tous les patients devant être traités par les ARV, une évaluation de la charge virale plasmatique sera faite à JO puis tous les 6 mois.

Faire une évaluation de la charge virale plasmatique en cas de survenue d'éléments cliniques (infections opportunistes) sous traitement antirétroviral.

Concernant les patients VIH tuberculeux, il faudra différer de deux mois le traitement ARV, après le début de traitement antituberculeux. Toutefois, il faudra évaluer le taux des CD4 avant de débiter le traitement antirétroviral chez ces patients tuberculeux. Seuls ceux qui ont un taux de CD4  $\leq 350/\text{mm}^3$  seront traités.

Les autres recommandations dans le cadre de l'ISAARV sont :

—> Le traitement de l'infection chronique chez l'enfant

—> La prévention de la transmission mère – enfant :

- A partir de la 34 - 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse, donner 300 mg de Zidovudine per os, 2 fois par jour jusqu'au début du travail.

Evaluer les critères cliniques et immunologiques de mise sous traitement antirétroviral chez la femme enceinte. Le traitement antirétroviral de la mère doit correspondre aux indications thérapeutiques de l'adulte dans le cadre de l'ISAARV. Il convient de retenir que la Zalcitabine est contre-indiquée au cours de la grossesse du fait de sa foeto-toxicité documentée.

- Au moment de l'accouchement, donner Zidovudine 300 mg per os toutes les 3 heures ou en perfusion en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, césarienne), sous la supervision directe du gynécologue accoucheur jusqu'à clampage du cordon ombilical. Avant l'accouchement faire une toilette vaginale à la chlorhexidine (concentration à 0,25 %) qui est un antiseptique virucide ;

- Après l'accouchement, suivi clinique et biologique au bout d'un mois. Discuter d'une trithérapie en fonction des critères d'inclusion des adultes VIH-2 positifs ;
- Tous les nouveau-nés bénéficieront à la naissance d'un bain à la chlorhexidine. Par ailleurs, l'allaitement artificiel sera recommandé en priorité et devra être soutenu. Ils recevront dès la naissance, 2 mg/kg de Zidovudine en sirop toutes les 6 h et ce pendant 6 jours ou par voie intraveineuse AZT 1,5 mg/kg en cas d'impossibilité de la voie orale. Une évaluation clinique et biologique sera faite ultérieurement par un pédiatre (PCR, sérologie VIH-2).

→ La prise en charge des accidents avec exposition au sang (AES).

Après les mesures de soins immédiats et l'évaluation du risque infectieux, la prophylaxie antirétrovirale est à proposer le plus rapidement possible dans les 4 heures après l'accident et avant 48 h en cas de risque d'infection élevé et de risque intermédiaire.

Les schémas thérapeutiques de la prophylaxie antirétrovirale sont :

2 NUC + 1 IP (AZT + 3TC + IDV ou AZT + 3TC + NFV).

La durée de la prophylaxie antirétrovirale est de 30 jours.

**NB** : Chimio prophylaxie à arrêter si la sérologie VIH du patient source est négative.

#### **4 - Modalités de prescription des antirétroviraux**

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable (c'est-à-dire en-dessous des seuils de sensibilité) en 3 à

6 mois. Cela suppose d'utiliser un traitement suffisamment puissant, ce qui est rendu possible par l'association d'au moins trois médicaments.

Plusieurs types d'associations sont maintenant disponibles, qui permettent d'atteindre cet objectif et ont une efficacité comparable en termes virologique et immunologique, en tout cas à court et moyen termes.

Le choix de l'association doit tenir compte de la tolérance individuelle des différentes molécules et les contraintes qu'elles imposent.

Les choix thérapeutiques chez l'adulte peuvent se faire parmi plusieurs options [19, 25, 30, 59].

4 – 1 - Association de deux inhibiteurs nucléosidiques (NUC) et d'un inhibiteur de protéase (IP).

Les trithérapies contenant deux NUC de la reverse transcriptase et un IP sont depuis 1997 le schéma thérapeutique de première intention pour la mise en route du traitement antirétroviral.

Ces schémas ont une activité démontrée et sont efficaces quelque soit l'importance de la charge virale plasmatique.

En effet chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml et/ou un déficit immunitaire profond ( $CD4 < 200/mm^3$ ), le délai de négativation de la charge virale plasmatique est plus long. Dans cette situation, l'association 2IN + 1IP est celle dont l'efficacité est la mieux documentée [25].

Les associations possibles d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont les suivantes :

- Zidovudine (AZT) + didanosine (ddI), Zalcitabine (ddC) ou Lamivudine (3TC).
- Stavudine (d4T) + didanosine (ddI) ou Lamivudine (3TC).

L'AZT et la d4T ne doivent pas être utilisés ensemble en raison de leurs effets mutuellement antagonistes. De même, ddI + ddC ou d4T + ddC peuvent entraîner un effet additif de la neurotoxicité (neuropathie périphérique) et ne doivent pas être associées [25, 30, 59].

De plus, la combinaison d4T–ddI n'est pas recommandée en première intention car exposant à un risque plus élevé de complications sévères (cytopathie mitochondriale).

Parmi les inhibiteurs de protéase, il est possible d'utiliser l'indinavir (seul ou plus souvent associé avec du ritonavir à faible dose), le saquinavir (toujours en association avec du ritonavir à petite dose), le nelfinavir (qui est peu efficace sur le VIH-2) et le lopinavir-ritonavir (kalétra). Le ritonavir à petite dose inhibe l'activité enzymatique du CYP3A et du CYP2D6, cytochromes impliqués dans le métabolisme et la clairance des IP, mais aussi d'autres médicaments.

L'association du ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour le plus souvent) à certains IP permet d'augmenter soit la demi-vie d'élimination (amprénavir, indinavir), soit la concentration maximale (C max) de l'IP (lopinavir, saquinavir), ce qui permet de réduire la posologie ou la fréquence des prises.

Le ritonavir ne doit plus être utilisé en monothérapie d'IP en raison de la fréquence des effets indésirables, en particulier digestifs.

L'amprénavir (Agénérase ®) seul n'a pas l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour le traitement de première intention, compte tenu de son efficacité inférieure à celle de l'indinavir. L'amprénavir ou le fosamprénavir associé au ritonavir (200 mg/jour) ont une puissance virologique plus importante que l'amprénavir seul justifiant l'association au ritonavir en seconde intention [25].

#### 4 – 2 - Association de trois inhibiteurs nucléosidiques (NUC) de la RT

L'efficacité des associations de 3 NUC est documentée de façon plus récente qu'avec les autres associations. C'est principalement le cas de l'association Zidovudine + Lamivudine + abacavir et, dans une moindre mesure des associations stavudine + didanosine + Lamivudine et Zidovudine + Lamivudine + didanosine. L'efficacité de l'association AZT + 3 TC + abacavir (Tizivir<sup>R</sup>) a été démontrée pour les patients dont la charge virale plasmatique initiale est inférieure à 100 000 copies/ml.

Le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir impose une vigilance particulière en début de traitement, qui doit être de préférence prescrit sous forme de l'association combivir® + Ziagen®, pour la surveillance de la tolérance immédiate. L'avantage du Trizivir® est de permettre un traitement en deux prises quotidiennes d'un comprimé [24, 25, 36, 66].

#### 4 – 3 - Schémas thérapeutiques dans le cadre de l'ISAARV

Les molécules antirétrovirales disponibles au Sénégal pour le traitement des patients infectés par le VIH-2 sont : la Zidovudine (AZT), la didanosine (ddI), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC), l'indinavir (IDV) et la nelfinavir (NFV).

Les schémas thérapeutiques utilisés sont :

- 2 NUC (inhibiteurs nucléosidiques de la RT) + 1 IP (inhibiteur de protéase)

AZT + 3 TC

AZT + ddI + Indinavir (IDV)

d4T + 3 TC Nelfinavir (NFV)

d4T + ddI

- ou 3 NUC

AZT + 3 TC + ddI ou d4T + 3 TC + ddI

## **5 - Suivi d'un patient vivant avec le VIH-2 sous traitement antirétroviral**

Une fois le traitement antirétroviral initié, la prise en charge comporte non seulement l'évaluation de l'efficacité de celui-ci, essentiellement sur des marqueurs cliniques, biologiques, immunologiques et virologiques, mais également la surveillance des effets indésirables, l'accompagnement de l'observance et son optimisation [26, 31, 59].

### 5 – 1 - Consultation initiale

Une consultation 15 jours, après l'initiation du traitement permet :

- ❖ De s'assurer de la bonne compréhension du schéma thérapeutique par le patient ;
- ❖ De renouveler les conseils pour une prise optimale du traitement ;
- ❖ De détecter des difficultés d'observance ;

- ❖ De vérifier la tolérance initiale, la survenue d'effets indésirables précoces pouvant être graves ou être responsables d'une mauvaise observance thérapeutique ;
- ❖ De réaliser un premier bilan biologique de surveillance qui comporte : hémogramme, transaminases, amylase (si didanosine) ;
- ❖ De programmer les visites suivantes.

#### 5 – 2 - Suivi ultérieur

La fréquence des consultations ultérieures est fonction de l'état clinique du patient (visites plus fréquentes si SIDA) et de ses difficultés avec le traitement (effets indésirables, observance).

Il est recommandé de programmer une visite un mois après l'initiation du traitement, puis tous les trois mois la première année, puis en cas d'évolution favorable et de bonne tolérance 3 à 4 fois par an.

→ L'efficacité du traitement se juge :

- Sur le plan clinique : par la stabilité du poids chez les patients asymptomatiques ; par une prise de poids, une amélioration ou une disparition des signes cutanés et des troubles trophiques, un arrêt des récurrences de candidose oro-pharyngée chez les patients symptomatiques ;
- Sur le plan biologique : la charge virale plasmatique doit diminuer d'au moins 1 Log<sub>10</sub> copies/ml (soit une réduction d'un facteur 10) après 1 mois de traitement et devenir « indétectable », en pratique

moins de 400 copies/ml entre le 3<sup>ème</sup> et, au plus tard, le 6<sup>ème</sup> mois de traitement. Un traitement antirétroviral efficace entraîne également une remontée progressive des lymphocytes T CD4, remontée plus lente chez les patients âgés et/ou dont l'immunodépression a évolué de manière prolongée avant le traitement.

—> Les effets indésirables doivent être recherchés par l'interrogatoire et l'examen clinique, en laissant le patient exprimer ses plaintes et difficultés, mais aussi en recherchant systématiquement des effets attendus, en fonction du traitement prescrit.

❖ Sur le plan clinique :

- Suivi du poids : soit surcharge pondérale pouvant s'intégrer dans un syndrome lipodystrophique débutant, soit perte de poids, isolée dans le cas de syndrome lipo-atrophique, ou associée à une fatigabilité, des douleurs diffuses et/ou à des troubles digestifs dans le cadre d'une hyperlactatémie symptomatique ;
- Rechercher de signes de neuropathie périphérique en cas de traitement par stavudine, Zalcitabine ou didanosine, de troubles digestifs surtout avec les inhibiteurs de protéase. Des douleurs abdominales doivent faire évoquer une pancréatite sous didanoside ou une hyperlactatémie.
- Recherche de signes témoignant d'une intolérance à l'indinavir (crixivan®) : douleurs abdomino-lombaires unilatérales de lithiase rénale, sécheresse cutanée, lèvres gercées, ongle incarné.

En résumé, il faut rechercher tous les signes de toxicité viscérale.

❖ Sur le plan biologique :

Un bilan biologique se fera au premier mois, au deuxième mois, au sixième mois, et tous les six (06) mois à la recherche de toxicité biologique du traitement ARV.

Ce bilan doit comporter si possible : un hémogramme, la créatininémie, les transaminases, la bilirubinémie, les phosphatases alcalines, l'amylasémie, la glycémie, les triglycérides, le cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol.

**DEUXIEME PARTIE :**

**TRAVAIL**

**PERSONNEL**

**MATÉRIELS**  
**ET**  
**MÉTHODES**

## 1 - Matériels

### 1 – 1 - Cadre d'étude

Notre étude a été réalisée au niveau de l'ISAARV, particulièrement à la clinique des Maladies Infectieuses Ibrahima Diop MAR du Centre Hospitalier National (CHN) de Fann à Dakar. Cette clinique est le centre national de référence pour la prise en charge des pathologies infectieuses et notamment l'infection par le VIH/SIDA.

#### ⇒ Description des lieux

Le service des Maladies Infectieuses abrite quatre vingt (80) lits fonctionnels et comprend :

- Un bâtiment à étage comportant :
  - ❖ Au rez-de-chaussée, la consultation externe, le service administratif, une unité d'informatique, la réanimation, la division d'hospitalisation « Roux », et le laboratoire de parasitologie et mycologie.
  - ❖ A l'étage, se trouvent le laboratoire de bactériologie-virologie, le laboratoire d'hématologie, une division d'hospitalisation « PASTEUR », et une division d'hospitalisation « LEMIERRE ».
- Un bâtiment annexe appelé « nouveau pavillon » ;
- Un pavillon des accompagnants ou gardiens des malades qui héberge le Service Social ;

- Un Service d'hospitalisation du jour appelé Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) localisé sur un terrain clos, situé à 200 mètres du service des Maladies Infectieuses.

Le CTA est devenu véritablement opérationnel le 1<sup>er</sup> Août 1998 et, a pour objectif :

- D'assurer la prise en charge ambulatoire des PV VIH par une prise en charge médicale, psychosociale et parfois nutritionnelle ;
- De mettre en œuvre des programmes de recherches, entre autres sur les thérapeutiques antirétrovirales.

⇒ Le personnel

Le personnel est composé de :

- 02 Professeurs
- 01 Maître de Conférence Agrégé
- 02 Maîtres assistants
- 02 Assistants
- 04 Médecins de santé publique
- 05 Internes et faisant fonction d'internes
- 06 infirmiers et infirmières d'état
- 01 Sage femme d'état
- 03 Assistants sociaux
- 08 Agents sanitaires
- 02 secrétaires

## 1 - 2 - Les malades :

### 1 – 2 – 1 - Les critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude tous les patients infectés par le VIH-2 sous multithérapie antirétrovirale suivis au CTA et au service des Maladies Infectieuses du CHN de Fann à Dakar de Mars 2001 à Janvier 2004.

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Patients symptomatiques au stade sida quelque soit le taux de lymphocytes T CD4 (en l'absence de tuberculose) ;
- Patients paucisymptomatiques avec un taux de CD4 + inférieur ou égal à 350 cellules/mm<sup>3</sup> ;
- Patients asymptomatiques avec un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>.

### 1 – 2 – 2 - Les critères d'exclusion :

- Diarrhée  $\geq$  1 mois et  $>$  6 selles/jour sans étiologie accessible au traitement ;
- Indice de Karnofsky  $<$  70 % ;
- Lymphome, Sarcome de Kaposi disséminé ;
- Infections opportunistes évolutives ;
- Troubles psychiatriques sévères ;
- Difficultés de suivi ;
- Insuffisance organique rénale, hépatique, cardiaque ;
- Polynucléaires neutrophiles  $<$  500/mm<sup>3</sup> ;
- Plaquettes  $<$  75 000/mm<sup>3</sup> ;

- Hémoglobine < 7 g/dl ;
- Créatininémie > 120 µmol/l
- Transaminases > 3 fois la normale
- Grossesse
- Cachexie

## 2 - Méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective au niveau de l'ISAARV à partir de dossiers de patients infectés par le VIH-2 sous multithérapie antirétrovirale entre Mars 2001 et Janvier 2004.

### 2 – 1- Recueil de données :

Le recueil de données a été réalisé grâce à un questionnaire contenant les variables suivants :

- Les caractéristiques de bases comprenant : l'année d'inclusion, l'âge, le sexe, l'origine géographique, la profession, le statut matrimonial, la durée connue de l'infection par le VIH-2, le stade clinique de la classification C.D.C, le poids, la taille et le BMI à l'inclusion, le taux de CD4, le bilan biologique initial (la NFS, la créatininémie, la glycémie, les transaminases, les phosphatases alcalines, les gGT, cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol, LDL cholestérol), le type et la durée du traitement antirétroviral, l'observance.
- Les éléments de surveillance de l'efficacité comprenant le taux de lymphocytes T CD4 semestriel, le poids et le BMI, l'existence ou non d'infections opportunistes et leur nombre, l'évolution générale ;

➤ Les éléments de surveillance de la tolérance comprenant l'existence ou non d'effets secondaires cliniques ou biologiques, leur type, le délai d'apparition et le grade selon la classification de l'OMS.

## 2 – 2 - Méthodes de laboratoire

Le nombre de lymphocytes T CD4 était mesuré avec un appareil FACS- Count (Becton Dickinson, Mountain View, California, USA) sur sang frais. A l'inclusion, le nombre de lymphocytes T CD4 devait dater de moins de 3 mois. Le nombre de lymphocyte T CD4 était ensuite mesuré après un mois de traitement puis, après six (6) mois de traitement et tous les six (06) mois suivants.

La détermination de la charge virale plasmatique pour le VIH-2 n'était pas faisable puisque aucune technique biologique commerciale n'est encore disponible.

Ailleurs, les patients doivent avoir un bilan biologique standard à l'inclusion comportant, un hémogramme, une NFS, un bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, Gamma GT) et un bilan rénal (créatininémie, azotémie, uricémie). Ce bilan biologique standard était effectué tous les 3 mois en l'absence de signes de toxicité [47].

## 2 - 3 - Méthodes d'évaluation de l'observance

Les données d'observation présentées dans cette étude ont été recueillies par interrogatoire oral des patients par les médecins prescripteurs de l'ISAARV lors des consultations mensuelles. L'observance est appréciée pour certains par le nombre cumulé de jours manqués dans les 7 jours

précédant la consultation. Pour d'autres elle était calculée par rapport du nombre de prises respectées au nombre de prises prescrites [47].

Les effets indésirables des ARV étaient évalués selon l'échelle de toxicité de l'OMS. En cas d'effets indésirables d'intensité faible (grade 1) ou modérée (grade2), le traitement ARV était poursuivi sous supervision médicale rapprochée. En cas de toxicité majeure entraînant une menace vitale (grade 4) ou d'effets indésirables d'intensité sévère répétés, le médicament incriminé était définitivement interrompu.

#### 2 – 4 - Exploitation des résultats

L'exploitation et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel Epi Info/epidata version 6. 04 CDC/OMS.

Les comparaisons de pourcentage ont été effectuées grâce au test du chi carré. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme significative.

#### 2 – 5 - Contraintes

Au cours de l'exploitation des dossiers nous étions confrontés à des difficultés que sont :

- ❖ Dossiers non informatisés et incomplets ;
- ❖ Bilan biologique incomplet probablement dû à un problème de moyen car revenait à la charge du malade ;
- ❖ Le taux de lymphocytes T CD4 n'étaient pas toujours disponibles.

## 1 - Caractéristiques de base de la population d'étude

### 1 – 1 – Taille de la population d'étude

Au total trente deux (32) patients ont répondu à nos critères d'inclusion. Durant la même période 644 patients sous multithérapie antirétrovirale étaient suivis dans notre structure, soit une proportion de 4,9 % de patients infectés par le VIH-2 sous trithérapie antirétrovirale entre mars 2001 et janvier 2004.

### 1 – 2 - Répartition dans le temps

**Tableau I** : Répartition des patients en fonction des années

Année	Fréquence	Pourcentage
2001	7	21,9
2002	19	59,4
2003	5	15,6
2004	1	3,1
Total	32	100

Le plus grand nombre de patients VIH-2 sous traitement antirétroviral a été enregistré en 2002 avec 19 cas (59,4 %).

### 1 – 3 - Répartition des patients selon le sexe

**Tableau II** : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Féminin	16	50
Masculin	16	50
Total	32	100

On note qu'il y avait autant d'hommes que de femmes (sex ratio = 1)

## 1 - 4 - Répartition des patients selon l'âge

**Tableau III** : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranches d'âge (année)	Fréquence	Pourcentage
25 – 35	09	28,1
36 – 45	11	34,4
46 – 55	07	21,9
56 - 65	4	12,5
66 - 70	01	3,1
Total	32	100

La moyenne d'âge était de  $43,62 \pm 10,47$  ans avec des extrêmes de 28 et 69 ans.

La tranche d'âge comprise entre 36 et 45 ans a été la plus représentée avec 11 cas (34,4 %).

## 1 - 5 - Répartition des patients en fonction de la tranche d'âges et du sexe

**Tableau IV** : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âges et du sexe

Tranches d'âges	Sexe		Total
	Féminin	Masculin	
25 – 35	7 (43,9 %)	2 (12,5 %)	9 (28,1 %)
36 – 45	6 (37,5 %)	5 (31,3 %)	11 (34,4 %)
46 – 55	1 (6,2 %)	6 (37,5 %)	7 (21,9 %)
56 – 65	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)	4 (12,5 %)
66 – 70	0	1 (6,2 %)	1 (3,1 %)
Total	16 (50 %)	16 (50 %)	32 (100 %)

L'âge moyen des femmes était de  $39,68 \pm 9,62$  ans avec des extrêmes de 28 et 60 ans, tandis que celui des hommes était de  $47,56 \pm 10,06$  ans avec des extrêmes de 31 et 69 ans.

Les hommes étaient significativement plus âgés que les femmes ( $P = 0,01$ ).

#### 1 - 6 - Répartition des patients selon l'origine géographique

**Tableau V** : Répartition des patients selon l'origine géographique

Origine	Fréquence	Pourcentage
Dakar Centre	9	28,1
Dakar banlieue	14	43,8
Région	9	28,1
Total	32	100

La majorité de nos patients (43,8 %) vivant avec le VIH-2 résident dans la banlieue dakaroise (Pikine, Thiaroye, Guediawaye, Grand-Yoff, Mbao, Rufisque etc...).

#### 1 – 7 - Répartition des patients selon la durée connue d'infection

La durée moyenne de l'infection par le VIH-2 est globalement de  $12,5 \pm 10,91$  mois avec des extrêmes de 2 et 45 mois. Cette durée de l'infection est définie comme étant l'intervalle de temps entre la découverte de la séropositivité et le démarrage du traitement antirétroviral.

## 1 – 8 - Répartition des patients selon le stade clinique

**Tableau VI** : Répartition des patients selon le stade clinique C.D.C au moment de leur inclusion pour trithérapie antirétrovirale.

Stade clinique	Fréquence	Pourcentage
A	1	3,1
B	18	56,3
C	13	40,6
Total	32	100

La plupart de nos patients étaient au stade clinique B (56,3 %) et C (40,6 %) de la classification CDC.

## 1 – 9 – Répartition des patients selon le poids à l'inclusion

Au total trente et un (31) patients avaient leur poids à l'inclusion. La moyenne des poids est de 55 kg avec des extrêmes de 35 et 91 kg.

## 1 - 10 - Répartition des patients selon le BMI à l'inclusion

**Tableau VII** : Répartition des patients selon les tranches de BMI à l'inclusion

Tranches de BMI	Fréquence	Pourcentage
13 – 18	13	46,4
18 – 24	12	42,9
24 – 30	2	7,1
30 – 35	1	3,6
Total	28	100

Au total 28 patients sur 32 avaient leurs poids et taille à l'inclusion. Le BMI moyen est de 19,54 kg / m<sup>2</sup> avec des extrêmes de 13,88 et 34,67 kg/m<sup>2</sup>.

On note 46,4 % des patients avaient un BMI inférieur à 18 kg/m<sup>2</sup>, témoignant d'une dénutrition chez ces patients.

1 – 11 - Répartition des patients en fonction des antécédents d'infections opportunistes (I.O).

**Tableau VIII** : Répartition des patients en fonction des antécédents d'infections opportunistes

Nombre d'infections opportunistes	Fréquence	Pourcentage
1	21	65,6
2	7	21,9
3	3	9,4

On note que 65,6 % de nos patients avaient à l'inclusion une seule infection opportuniste et 31,3 % avaient au moins deux infections opportunistes.

1 – 12- Répartition des patients en fonction du type d'infections opportunistes

**Tableau IX** : Répartition des patients en fonction du type d'infections opportunistes

Type d'infections opportunistes		Fréquence	Pourcentage
Pulmonaire	Tuberculose	7	16,7
	Pneumopathie récidivante	1	2,4
Digestive	Candidose buccale	12	28,6
	Candidose buccopharyngée	1	2,4
	Isosporose	1	2,4
	Diarrhée chronique	2	4,8
Cutanée et muqueuse	Zona	6	14,3
	Dermatose prurigineuse	6	14,3
	Kaposi	1	2,4
	Herpes	1	2,4
	Dysplasie cervicale	1	2,4
Neurologie	Rétinite	1	2,4
	Méningite purulente	1	2,4
Septicémie	Salmonelle saprophyte	1	2,4
Total		42	100

On note que la candidose buccale est de loin l'infection opportuniste la plus fréquente (28,6 %) suivie de la tuberculose (16,7 %) et du Zona (14,3 %).

### 1 – 13 - Répartition des patients en fonction du taux de CD4 d'inclusion

Au total vingt huit (28) patients sur 32 avaient un taux de lymphocytes T CD4 à l'inclusion. La moyenne de taux de C D4 + est de  $138,14 \pm 188,96$  cellules/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de 29 et 322 CD4/mm<sup>3</sup>. Ceci témoigne d'une immunodépression sévère des patients au moment de leur inclusion pour trithérapie antirétrovirale.

1 – 14 -Répartition des patients en fonction des résultats de la biologie à l'inclusion

**Tableau X** : Répartition des patients selon les tranches d'hémoglobine à l'inclusion

Taux Hb	Fréquence	Pourcentage
6,5 – 7,5	4	13,8
7,5 – 11	17	58,6
12 – 16	8	27,6
Total	29	100

La moyenne du taux d'hémoglobine au début du traitement est de  $10,85 \pm 2,27$  g/dl avec des extrêmes de 6,50 et 15,70 g/dl.

On note que le plus grand nombre de patients (72,4 %) ont un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl.

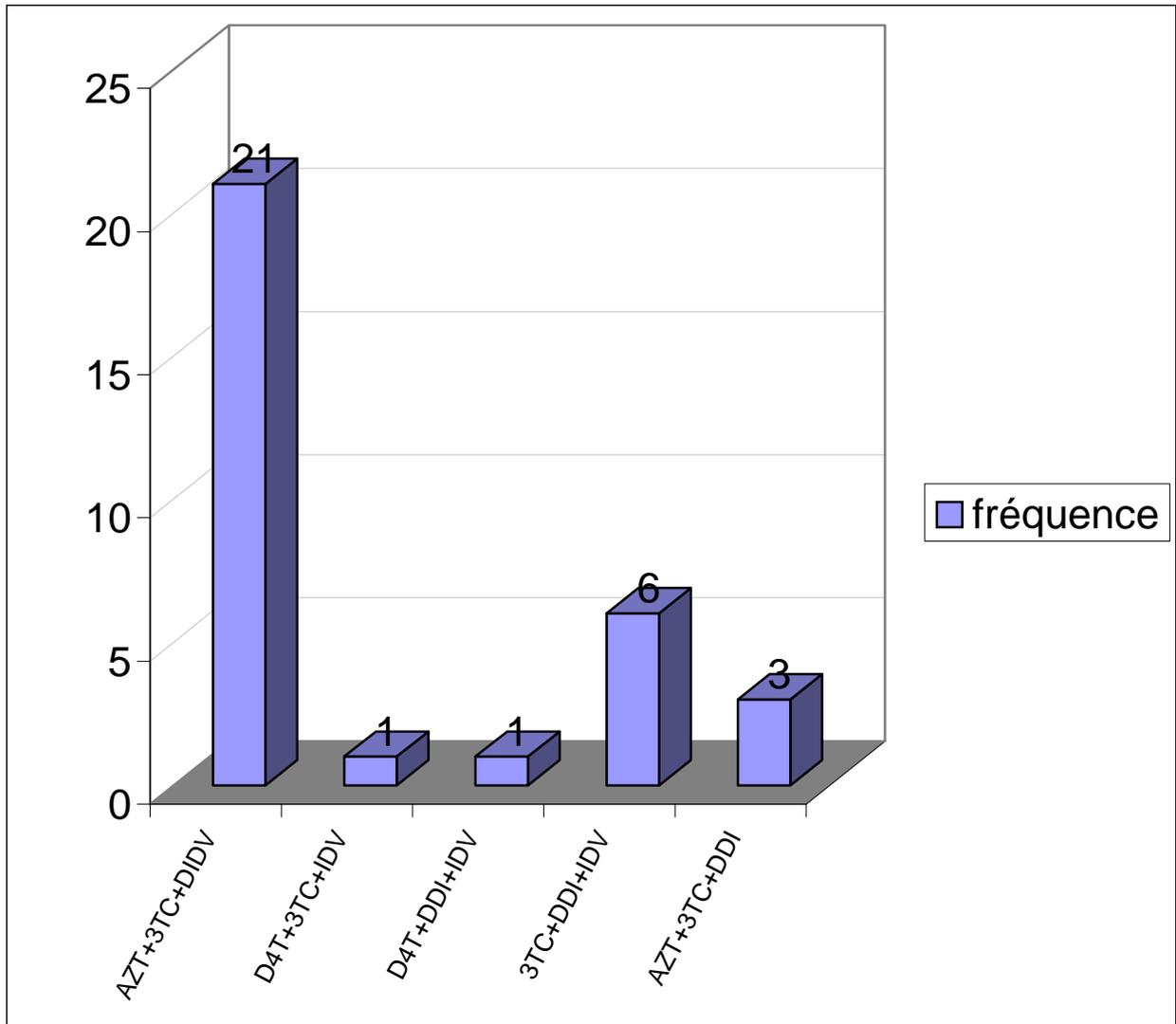
- En fonction du nombre de globules blancs, le taux moyen était de  $3\ 906,89 \pm 1\ 207,1$  globules blancs/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de 1 700 et 6 900 cellules/mm<sup>3</sup> ;
- En fonction du nombre de lymphocytes, le taux moyen à l'inclusion était de  $36,67 \pm 13,77$  % avec des extrêmes de 15 et 76 %.

1 –15- Répartition des patients en fonction du type de traitement (graphique n°1)

**Tableau XI** : Répartition des patients selon les schémas thérapeutiques

Schémas thérapeutiques	Fréquences	Pourcentage
AZT + 3TC + IDV	21	65,6
D4T + 3TC + IDV	1	3,1
D4T + DDI + IDV	1	3,1
3TC + DDI + IDV	6	18,8
AZT + 3TC + DDI	3	9,4
Total	32	100

On note que 90,6 % de nos patients sont sous trithérapie antirétroviral associant 2 analogues nucléosidiques (NUC) + 1 IP et parmi ces associations le schémas thérapeutique AZT + 3 TC + IDV et de loin le plus fréquent (65,6 %) suivi de 3TC + DDI + IDV (18,8 %) (voir graphique 1).



**Graphique N° 1 : Répartition des patients selon les schémas thérapeutiques**

## 1 – 16 - Répartition des patients en fonction de la durée du traitement

La durée moyenne du traitement de nos patients est de  $13,61 \pm 8,74$  mois avec des extrêmes de deux semaines et 34 mois.

## 1 – 17 - Répartition des patients en fonction de l'observance du traitement

La majorité des patients (27 cas, soit 84,4 %) avait une bonne observance thérapeutique.

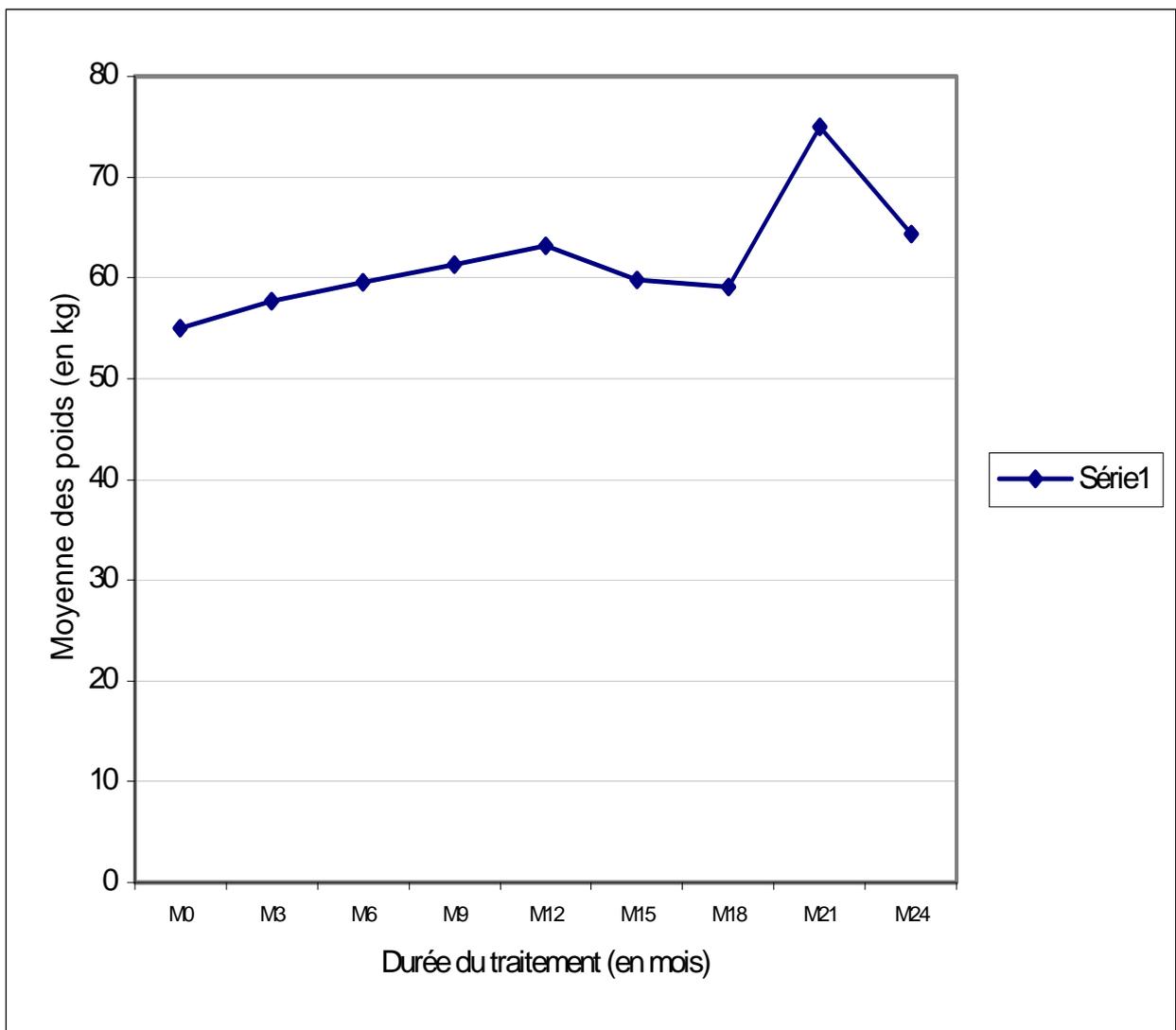
## 2 - Evaluation de l'efficacité du traitement

### 2 – 1 - Evolution pondérale des patients (graphique 2)

**Tableau XII** : Variation de la moyenne des poids trimestriels des patients

Durée du traitement (mois)	Fréquence	Moyenne des poids (kg)
0	31	55
3	23	57,72
6	21	59,56
9	11	61,30
12	18	63,21
15	8	59,75
18	7	59,14
21	3	75
24	3	64,33

On note une augmentation plus ou moins régulière de la moyenne des poids de nos patients allant de 55 kg à l'inclusion à 75 kg au 21<sup>ème</sup> mois du traitement, puis une légère diminution jusqu'à 64,33 kg au 24<sup>ème</sup> mois du fait de la diminution du nombre de patients sous traitement avec le temps.



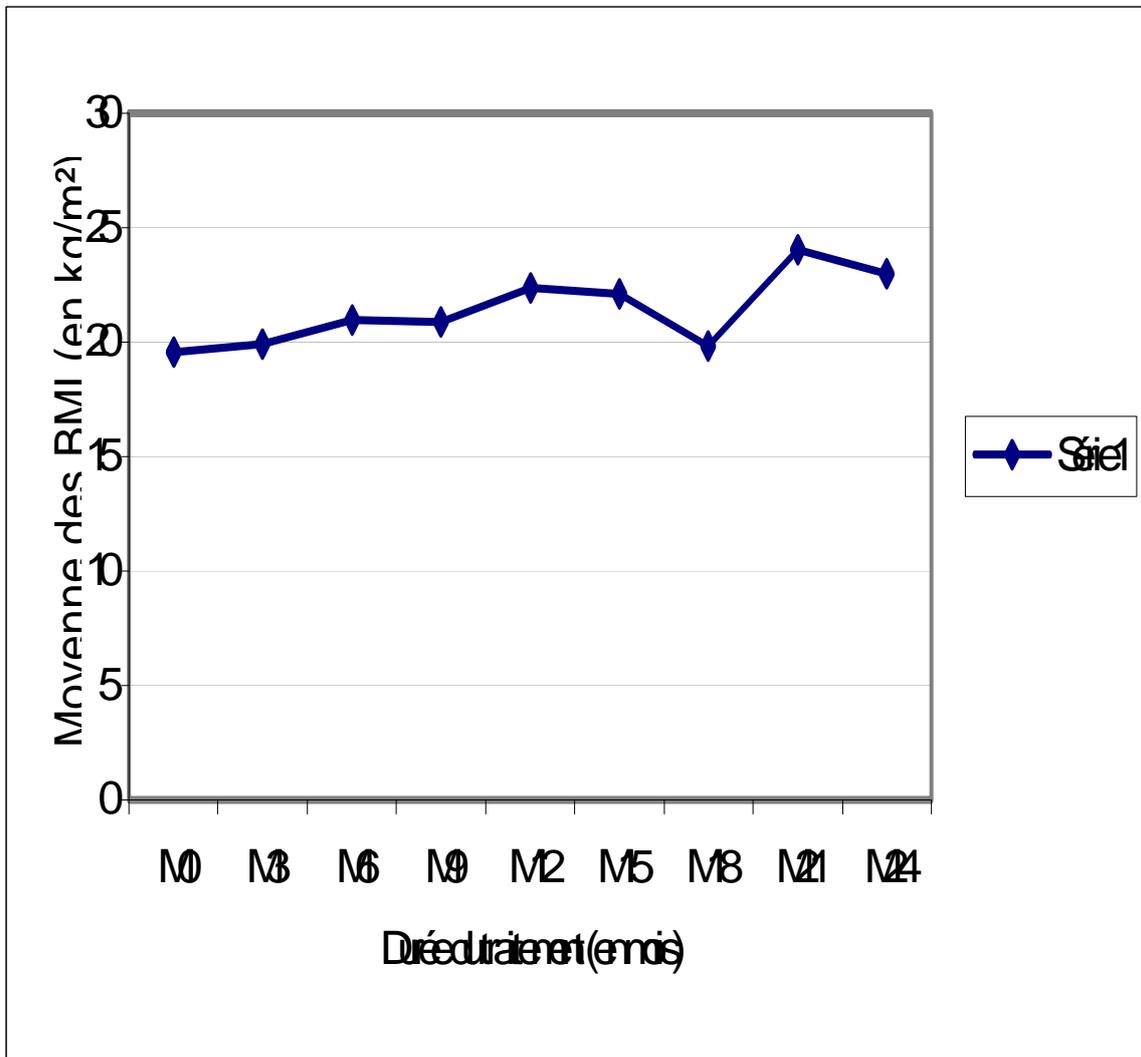
**Graphique N° 2 : Evolution de la moyenne des poids en fonction de la durée du traitement**

## 2 – 2 - Evolution du Body Mass Index (BMI) des patients

**Tableau XIII :** Variation de la moyenne des BMI trimestriels des patients (graphique n°3)

Durée du traitement (en mois)	Fréquence	Moyenne des BMI (en kg/m <sup>2</sup> )
0	28	19,54
3	21	19,93
6	20	20,94
9	11	20,88
12	17	22,37
15	8	22,07
18	6	19,85
21	3	24
24	3	23

On note une augmentation plus ou moins régulière de la moyenne des BMI des patients allant de 19,54 kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion à 24 kg/m<sup>2</sup> au 24<sup>ème</sup> mois de traitement.



**Graphique N° 3 : Evolution de la moyenne des BMI en fonction de la durée du traitement**

## 2 - 3 - Evolution immunologique des patients

**Tableau XIV :** Variation de la moyenne des taux de CD4 semestriels des patients

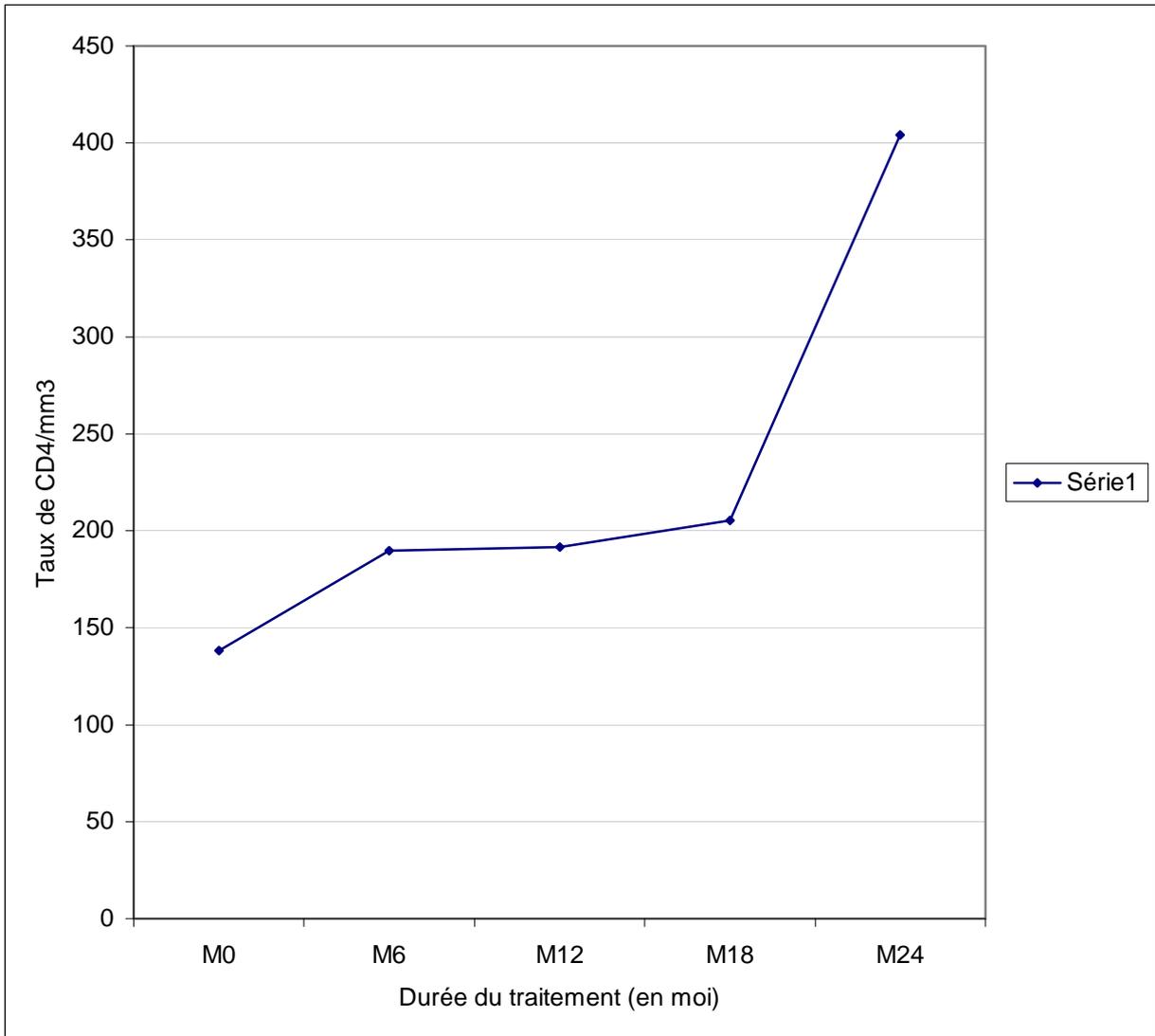
Durée du traitement (en mois)	Fréquence	Moyenne des CD4 +
0	28	138,14
6	14	189,78
12	9	191,55
18	3	205,33
24	2	404

On note une augmentation régulière et significative de la moyenne des taux de lymphocytes T CD4 des patients, allant de 138,14 cellules/mm<sup>3</sup> à l'inclusion à 404 cellules/mm<sup>3</sup> au 24<sup>ème</sup> mois du traitement (voir graphique 4).

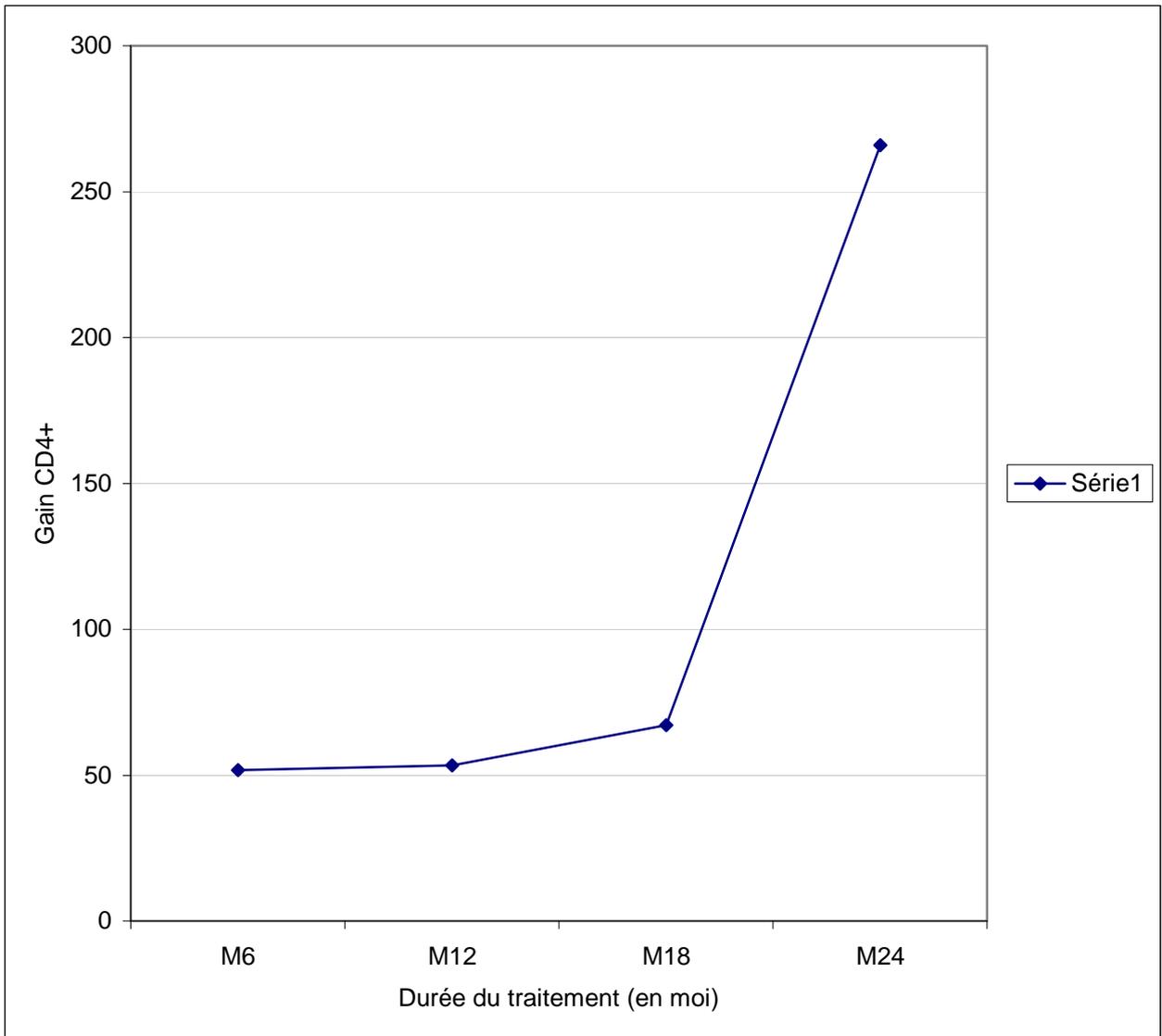
**Tableau XV :** Variation du gain de la moyenne des CD4 + en fonction du temps

Durée du traitement (mois)	Nombre de patients	Gain de la moyenne des CD4 +
6	14	51,64
12	9	53,41
18	3	67,19
24	2	265,86

On note une augmentation régulière et significative du gain de la moyenne des lymphocytes T CD4 allant de 51,64 cellules/mm<sup>3</sup> à 6 mois du traitement à 265,86 cellules/mm<sup>3</sup> au 24<sup>ème</sup> mois (voir graphique 5).



**Graphique N° 4 : Evolution du taux de CD4 en fonction du temps**



**Graphique N° 5 : Courbe de variation du gain semestriel de la moyenne des CD4+**

2 – 4 – Répartition des patients en fonction des infections opportunistes apparues au cours du traitement.

Durant le suivi, un patient (3,1 %) a présenté une infection opportuniste au cours du traitement à type de Zona cutané.

### 3 - Evaluation de la tolérance du traitement

#### 3 - 1 - Répartition des patients en fonction des effets secondaires

**Tableau XVI** : Répartition globale des effets secondaires

Effets secondaires	Nombre de patients	Pourcentage
Présents	13	40,6
Absents	19	59,4
Total	32	100

On a noté au total 13 cas d'effets secondaires soit 40,6 % de nos patients

3 – 2 - Répartition des patients en fonction du délai d'apparition des effets secondaires

**Tableau XVII** : Répartition des patients en fonction du délai d'apparition des effets secondaires

Délai (jours)	Fréquence	Pourcentage
14	5	15,6
30	7	21,9
270	1	3,1
Total	13	40,6

La majorité des cas d'effets secondaires ont été signalés au bout de 30 jours de traitement avec 7 cas, soit 21,9 % contre 15,6 % à 14 jours de traitement.

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires était de 17,21 jours  $\pm$  47,76 avec des extrêmes de 14 et 270 jours.

### 3 – 3 - Répartition des patients en fonction du type d'effets secondaires

**Tableau XVIII** : Répartition globale des types d'effets secondaires

Types d'effets secondaires	Nombre	n	Pourcentage
Digestifs	Nausées	10	31,3
	vomissements	5	15,6
	Diarrhée	2	6,3
	<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>53,1</b>
Neuropsychiques	Vertiges	2	06,3
	Insomnies	2	06,3
	Neuropathie	2	06,3
	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>18,8</b>
Hépatiques	Ictère	1	3,1
	<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>3,1</b>
Biologiques	Anémie	2	6,3
	Leucopénie	1	3,1
	Elévation transaminases	1	3,1
	<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>12,5</b>

On note que les effets secondaires digestifs sont de loin les plus fréquents avec 17 cas, soit 53,1 % de la population d'étude, suivis des effets secondaires neuropsychiques (18,8 %) et des effets secondaires biologiques (12,5 %).

Aucun cas de lipodystrophie clinique, d'effets secondaires cutanés et d'atteinte rénale n'a été rapporté.

### 3 – 4 - Répartition des effets secondaires selon le sexe

**Tableau XIX** : Répartition des effets secondaires selon le sexe

Sexe	Effets secondaires	Pourcentage
Masculin	6	37,5
Féminin	7	43,8
Total	13	40,6

On note que les effets secondaires ont été plus fréquemment rapportés chez les femmes (43,8 % contre 37,5 %), mais la différence n'est pas significative ( $P = 0,5$ ).

### 3 – 5 - Répartition des effets secondaires selon la moyenne d'âge des patients

L'âge moyen des patients présentant des effets secondaires est de  $45,3 \pm 11,4$  ans avec des extrêmes de 30 et 69 ans. Cependant celui des patients ne présentant pas d'effets secondaires est de  $42,88 \pm 10,03$  ans avec des extrêmes de 28 et 63 ans.

Les patients ayant présentés les effets secondaires étaient plus âgés, mais la différence n'est pas significative ( $p = 0,5$ ).

### 3 – 6 - Répartition des effets secondaires selon la durée connue de l'infection à VIH des patients

La durée moyenne de l'infection chez les patients présentant des effets secondaires est de  $9,57 \pm 6,94$  mois avec des extrêmes de 3 et 19 mois. Tandis que celle des patients ne présentant pas d'effets secondaires est de  $14,07 \pm 12,52$  mois avec des extrêmes de 2 et 45 mois. La différence n'est pas significative ( $P = 0,3$ ).

### 3 – 7 -Répartition des effets secondaires selon le stade clinique des patients

**Tableau XX** : Répartition des effets secondaires selon le stade clinique

Stade	Effets secondaires	Pourcentage
A	1	100
B	6	33,3
C	6	46,2
Total	13	40,6

On note que 46,2 % des patients au stade clinique C de la classification CDC présentent des effets secondaires contre 33,3 % des patients au stade B. La différence n'est pas significative ( $p = 0,6$ ).

Le patient au stade clinique A a également présenté des effets secondaires.

### 3 – 8 - Répartition des effets secondaires selon la durée du traitement des patients

Les patients n'ayant pas présentés d'effets secondaires ont une durée moyenne de traitement de  $16,52 \pm 8,89$  mois avec des extrêmes de 1 et

34 mois, tandis que ceux qui présentent des effets secondaires ont une durée moyenne de  $10,84 \pm 7,06$  avec des extrêmes de 1 et 21 mois.

Il n'y a pas de différence significative par rapport à la durée moyenne du traitement ( $p = 0,06$ ).

3 – 9 - Répartition des patients en fonction des répercussions thérapeutiques de la toxicité

On a constaté que cinq (05) patients, soit 15,6 % de la population ont eu à changer la première ligne de traitement à cause d'une intolérance. Parmi ces malades, trois (03) (9,4 %) ont remplacé l'indinavir (IDV) en DDI (2 cas) ou en NFV (1 cas) du fait de sa toxicité digestive et deux patients ont remplacé l'AZT par le DDI du fait de sa toxicité hématologique (anémie sévère).

#### **4 - Répartition des patients en fonction de l'évolution**

Au total, sur les trente deux (32) patients, deux (02) cas de décès ont été notifiés, six (06) patients ont été perdus de vue et un a abandonné son traitement à cause d'une intolérance. Les vingt trois(23) patients restant sont régulièrement suivis dans le cadre de l'ISAARV.

**COMMENTAIRES**  
**ET**  
**DISCUSSIONS**

Notre étude rétrospective a été réalisée sur trente deux (32) patients infectés par le VIH-2 et suivis en ambulatoire au Centre de Traitement ambulatoire (CTA) et dans le service des Maladies Infectieuses du CHN de FANN à Dakar de Mars 2001 en Janvier 2004. Elle concerne uniquement les patients sous trithérapie antirétrovirale. Durant la même période, 644 patients étaient sous antirétroviraux, soit une proportion de 4,9 % de patients infectés par le VIH-2.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ARV chez des patients infectés par le VIH-2.

Le recueil des données s'est fait à l'aide d'un questionnaire et les résultats obtenus ont permis de faire les commentaires suivants.

## **1 – Au plan méthodologie**

Comme, pour toute étude rétrospective, notre travail comporte des limites. C'est ainsi que des difficultés en général d'ordre technique ont été notifiées :

- Certains paramètres épidémiologiques et cliniques faisaient défaut, à titre illustratif, le statut matrimonial n'était pas précisé, de même que le mode de contamination. La mesure de la taille à l'inclusion de quatre malades n'était pas effectuée et la date du dépistage des patients n'était pas toujours précisée ;
- Les caractéristiques des symptômes cliniques n'étaient pas toujours bien décrites (grade, stade) dans les dossiers des malades ;
- Le dosage du taux de CD4 + n'était pas toujours disponible ;
- La détermination de la charge virale plasmatique n'était pas faisable parce qu'elle n'est encore réalisable en pratique de routine ;

- Le bilan biologique standard n'a pas été également toujours effectué.

## **2 – Aspects épidémiologiques**

### 2 – 1 – Le sexe

Il y avait autant d'hommes que de femmes dans notre étude avec un sexe ratio de 1.

Dans plusieurs études contrôlées, réalisées avant, le sex ratio était en faveur des hommes [1, 6, 52, 58, 84].

Au début de l'épidémie, le sexe ratio était fortement en faveur des hommes, mais actuellement on assiste à une inversion des tendances un peu partout en Afrique. Le sexe ratio va crescendo en faveur des femmes, traduisant une féminisation de l'épidémie par le VIH.

Ceci peut être expliqué par le fait que dans cette région, la transmission est essentiellement hétérosexuelle et il a été bien documenté que la femme est beaucoup plus exposée que l'homme [9, 12, 32].

Cette sensibilité de la femme est liée à sa plus grande vulnérabilité biologique vis-à-vis de la contamination par le VIH (le col de l'utérus est plus sensible aux lésions). Entre autres facteurs favorisant, nous pouvons citer les IST plus fréquentes chez les femmes, l'ignorance en matière de santé sexuelle et reproductive et de VIH/SIDA [12].

Il y'a aussi l'importance de la surface de contact et le prolongement du temps de contact avec le produit infectant.

## 2 – 2 - L'âge

L'âge moyen des malades était de  $43,62 \pm 10,47$  ans avec des extrêmes de 28 et 69 ans.

D'autres études ont montré des résultats comparables [1, 6, 79, 84].

Whittle H et coll., rapportent une moyenne d'âge de 37 ans [86].

Maarten F. Schim Van der Loeff et al, notent dans leur série une médiane d'âge de 35 ans, de même que Matheron S. et coll. [50, 52].

Ces différents résultats nous conduisent à constater que l'infection à VIH-2 est une maladie de l'adulte jeune, sexuellement actif.

L'âge moyen chez les hommes était de  $47,56 \pm 10,06$  ans avec des extrêmes de 31 et 69 ans contre  $39,68 \pm 9,62$  ans pour les femmes avec des extrêmes de 28 et 60 ans.

La plupart des femmes (81,4 %), avaient moins de 46 ans contre 43,8 % des hommes. Les hommes étaient significativement plus âgés que les femmes ( $p = 0,01$ ).

On en déduit que les femmes, en général, sont infectées beaucoup plus tôt que les hommes pour des raisons tant biologiques que socioculturelles (mariage ou rapports sexuels précoces avec des hommes plus âgés ayant plusieurs partenaires).

Des études comparatives du VIH-2 avec le VIH-1 réalisées avant, montrent que l'âge moyen des malades avec le VIH-2 est plus élevé que celui des malades

infectés par le VIH-1. Ceci témoigne de la moindre pathogénicité du virus VIH-2 [6, 29, 50, 52, 79, 86].

## 2 – 3 – Répartition géographique

On note que 71,9 % des patients étaient recrutés au niveau de la région de Dakar parce que jusqu'en fin 2001 l'ISAARV était limitée dans cette région.

La décentralisation des centres spécialisés dans la prise en charge des PV VIH diminuerait la surcharge de travail au niveau de Dakar et pourrait améliorer dans une certaine mesure la qualité de la prise en charge. Elle pourrait également contribuer à motiver les malades des régions à aller se prendre en charge.

Elle est effective au cours des années 2002 et 2003 dans les régions de Kaolack, de Thiès, Saint-Louis, et Ziguinchor.

## 3 – Aspects cliniques et paracliniques

### 3 – 1 – Durée connue de l'infection à VIH-2

La durée moyenne de l'infection dans la population d'étude a été globalement de  $12,5 \pm 10,91$  mois avec des extrêmes de 2 et 45 mois.

Cette notion est relative parce qu'elle est ici définie comme étant l'intervalle de temps entre la découverte de la séropositivité et le démarrage du traitement antirétroviral.

### 3 – 2 – Le stade clinique

La plupart des patients étaient symptomatiques au stade clinique B (56,3 %) et C (40,6 %) de la classification CDC. Ces résultats sont comparables à d'autres études réalisées à Dakar [6, 46, 47].

Whittle H. et coll., en Gambie, notent un plus faible nombre de patients au stade du SIDA (29 % contre 71 % de patients asymptomatiques), [86].

Les études comparatives du VIH-2 et du VIH-1 montrent que le nombre de patients au stade du SIDA est plus important chez les personnes infectées par le VIH-1 [6, 86].

La prédominance des cas symptomatiques peut être en rapport avec les recommandations d'experts guidant la sélection des patients à la mise en route du traitement antirétroviral. En effet, le groupe d'experts de l'OMS préconise de débiter le traitement ARV dans les pays à ressources limitées chez les patients au stade IV, et aux stades I, II et III avec un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à  $200/\text{mm}^3$ . Ces indications de l'OMS sont voisines de celles préconisées par l'ISAARV [34, 47].

Les recommandations du groupe d'experts dirigé par le Professeur Delfraissy sont proches de celles-ci dessus, cependant ils vont plus loin en préconisant de tenir compte d'une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml et d'un taux de CD4+ entre 200 et  $350/\text{mm}^3$  [27].

Nous pouvons également mettre ce constat en rapport avec le fait que dans nos régions, le diagnostic est souvent posé à un stade avancé de la maladie parce que les patients consultent tardivement lors de manifestations cliniques. Ceci est valable pour presque toutes les affections et s'explique en partie par l'inaccessibilité des structures de soins, le manque d'éducation et la pauvreté.

Ainsi dans nos pays, contrairement au pays développés, on note un nombre plus faible de cas asymptomatiques du fait du retard diagnostic [6, 46, 47, 56, 77, 84].

### 3 – 3 – Le Body Mass Index (BMI) à l'inclusion

Le BMI moyen était de 19,54 kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes de 13,88 et 34,67 kg/m<sup>2</sup>, et près de 46,4 % de la population avaient un BMI moyen inférieur à 18 kg/m<sup>2</sup>. Ceci témoigne d'un mauvais état nutritionnel de nos patients à l'inclusion.

### 3 – 4 – Antécédents d'infections opportunistes (I.O)

On note que 65,6 % des patients avaient à l'inclusion une infection opportuniste et 31,3 % avaient au moins deux I.O.

Les infections opportunistes les plus fréquentes sont représentées par la candidose buccale (28,6 %) suivies de la tuberculose pulmonaire ou pleurale (16,7 %), du zona cutanéomuqueux (14,3 %) et des dermatoses prurigineuses (14,3 %).

Les résultats sont concordants avec ceux observés dans la répartition des patients en fonction du stade clinique.

Ces infections sont également rapportées chez les patients infectés par le VIH-1 objectivant une symptomatologie identique pour les deux types de virus au stade de SIDA.

Cependant, des études suggèrent que le VIH-2 montre une association moins fréquente avec certaines pathologies comme la tuberculose, les infections à cytomégalo-virus, et l'encéphalite HIV par rapport au VIH-1 [6, 11, 79].

### 3 – 5 – Les paramètres immunovirologiques à l'inclusion

Le taux de CD4+ moyen des malades était de 138,14 CD4/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de 29 et 322 cells/mm<sup>3</sup>. Ceci témoigne d'une immuno-dépression sévère qui pourrait être en rapport avec le retard diagnostic.

Ce taux de CD4+ moyen est comparable à celui d'une étude faite à Dakar [47]. Il est plus élevé dans d'autres études réalisées en Afrique ou en Europe [16, 52, 77].

Adjé-Touré C.A. et coll. à Abidjan, dans une étude réalisée sur 18 patients, rapportent une moyenne de CD4+ de 82 cells/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de 5 et 188 cells/mm<sup>3</sup> [1].

La mesure de la charge virale plasmatique n'a pas été effectuée chez nos patients, celle-ci nécessitant une méthode particulière de quantification par PCR. Ceci peut également s'expliquer par le fait qu'au début de l'ISAARV, il n'existait pas de technique validée pour l'appréciation de la charge virale plasmatique chez les patients vivant avec le VIH-2.

Elle aurait été d'un grand apport dans l'évaluation de l'efficacité du traitement.

### 3 – 6 – Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques n'étaient pas souvent disponibles. Seuls l'hémogramme, et le dosage des transaminases et de la créatininémie étaient plus ou moins régulièrement effectués.

Ainsi près de 72,4 % de la population étaient anémiés avec un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl.

Le bilan métabolique (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, glycémie, triglycérides) et le diagnostic sérologique des virus des hépatites B ou C n'étaient pas systématiquement faits, aussi bien à l'inclusion que pendant le suivi.

Ces facteurs biologiques auraient été d'un grand apport dans l'évaluation de la tolérance des ARV.

## 4 – Aspects thérapeutiques

### 4 – 1 – Le schéma thérapeutique à l'inclusion

La plupart de nos patients (90,6 %) étaient sous trithérapie antirétrovirale associant 2 NUC + 1 IP, contre 9,4 % sous 3 NUC. Un seul type d'IP a été utilisé en première intention, en l'occurrence l'Indinavir (IVD). Celle-ci serait plus efficace que les autres IP dans le traitement de l'infection VIH-2 mais ce choix était plus guidé par des problèmes de disponibilités. En effet au début de l'ISAARV il existait 2 IP, l'Indinavir et la Nelfinavir. La deuxième molécule était surtout réservée à la pédiatrie.

La prédominance de cette trithérapie associant un IP a été retrouvée dans plusieurs études [1, 16, 77, 84].

Ceci peut être expliqué par le fait que cette association est celle dont l'efficacité est la mieux documentée [25].

#### 4 – 2 – Durée du traitement

La durée moyenne du traitement des patients est de  $13,61 \pm 8,74$  mois avec des extrêmes de deux semaines et 34 mois.

Elle est comparable à celle notée dans une étude récente effectuée à Abidjan, qui est de 11 mois avec des extrêmes de 7 et 12 mois [1].

Cette durée moyenne du traitement est moins longue par rapport à celle notée dans les études occidentales [16, 77, 84].

Cependant, elle est suffisante pour juger de l'efficacité du traitement et/ou de la tolérance des antirétroviraux.

#### 4 – 3 – L'observance du traitement

L'observance thérapeutique a été globalement bonne chez 84,4 % des patients. Ceci témoigne d'une bonne compliance de nos patients aux traitements ARV.

Cette bonne compliance des patients est due à la mise en place au sein de l'ISAARV, d'un système d'aide à l'observance qui passe d'abord par une phase d'acceptation de la prise du traitement suivie d'une étape d'appropriation comprenant une familiarisation avec le traitement et l'acquisition d'une maîtrise

des conditions de prise et des contraintes. L'estimation quantitative de l'observance s'est basée sur les déclarations concernant le nombre de prises manquées au cours du mois précédant la dispensation.

## **5 – Evaluation de l'efficacité du traitement**

### **5 – 1 – Evolution pondérale et du BMI**

Les tableaux et les courbes de variations de la moyenne des poids trimestriels des patients montrent une évolution croissante plus ou moins régulière jusqu'au 24<sup>ème</sup> mois du traitement (figure n° 2 et 3). Cette évolution croissante du poids et du BMI témoigne d'une bonne efficacité clinique du traitement.

Nous n'avons pas pu comparer nos résultats cliniques avec ceux d'autres études car la plupart des auteurs s'intéressaient plutôt à l'aspect immunovirologique [1, 16, 56, 77, 84].

### **5 – 2 - Evolution immunologique**

Dans l'ensemble de la population étudiée et durant la période de suivi, d'excellentes réponses immunologiques ont été obtenues. L'augmentation de la moyenne des CD4+ est significative allant de 138,14 CD4+ /mm<sup>3</sup> à l'inclusion à 404 CD4+ /mm<sup>3</sup> au 24<sup>ème</sup> mois (figure n°4).

On note aussi que le gain moyen de CD4+ était plus élevé à chaque semestre passant de 51,64 à 265,86 CD4+ /mm<sup>3</sup> du 6<sup>ème</sup> au 24<sup>ème</sup> mois du traitement (figure n°5).

Ces résultats démontrent l'efficacité immunologique nette des traitements ARV préconisés, sans distinction du type d'association.

Nos résultats sont concordants avec peu d'études publiées.

Van Der Ende et coll. notent dans leur série une augmentation régulière et significative de la moyenne des CD4+ allant de 90 cells/mm<sup>3</sup> à l'inclusion à 230 cells/mm<sup>3</sup> à la 52<sup>ème</sup> semaine du traitement [84].

Adje-Touré et coll. notent une augmentation plus ou moins régulière de la médiane des CD4+, bien que insignificative, passant de 82 cells/mm<sup>3</sup> à l'inclusion à 162 cells/mm<sup>3</sup> à 12 mois de traitement [1].

Ces études confirment le succès immunologique du traitement. Cependant, quelques études ont montré que la réponse immunologique et virologique des patients infectés par le VIH-2 dépend du type d'inhibiteur de protéase utilisé en première ligne. En effet, certains auteurs suggèrent que la multithérapie antirétrovirale contenant l'IDV a un succès Immunovirologique supérieur à celui utilisant la NFV et les autres IP ou à celui associant 3 NUC [1, 77, 84].

Ainsi, dans les pays à moyens limites, même si le traitement à base d'IDV est efficace, on fera certainement face dans l'avenir à de difficiles problèmes thérapeutiques chez les patients qui vont nécessiter un traitement de seconde ligne parce que l'éventail d'ARV disponible est très limité cependant il ya un espoir avec les régimes thérapeutiques boostés :

- Lopinavir/ritonavir
- Indinavir/ritonavir
- Saquinavir/ritonavir

## 6 – Evaluation de la tolérance

### 6 – 1 – Effets secondaires globaux

On note que treize (13) patients (40,6 %) ont présenté au moins un effet secondaire. Ces effets secondaires étaient pour la plupart (25 %) de grade léger ou modéré. Seuls trois (03) cas d'atteintes digestives sévères et deux (02) cas d'anémie sévère ont été rapportés et incriminés pour l'indinavir et l'AZT respectivement, ce qui a provoqué leur interruption suivie d'un changement partiel du traitement. Un cas d'abandon a été noté pour également effets secondaires graves au bout de cinq (05) mois de suivi.

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires était de 17,21 jours pour une durée moyenne de traitement plus courte par rapport à celle des patients n'ayant pas d'effets secondaires (10,84 mois contre 16,52 mois). Ceci témoigne de la précocité de leur survenue.

Les effets secondaires ont été plus fréquemment rapportés chez les femmes (43,8 % contre 37,5 %) et chez les patients plus âgés (45,3 ans en moyenne contre 42,8 ans).

Cette fréquence élevée pour les femmes a été notée dans d'autres études [12].

Ils étaient également plus fréquents chez les patients à un stade clinique avancé (46,2 % au stade C contre 33,3 % au stade B).

Nous n'avons pu comparer nos résultats avec ceux d'autres études car la plupart des auteurs s'intéressaient plutôt à l'évaluation de l'efficacité qu'à celle de la toxicité des ARV [1, 16, 56, 77, 84]

## 6 – 2 – Le type de toxicité

Au total vingt huit (28) effets secondaires ont été observés chez treize (13) patients (40,6 %). Les plus fréquents étaient d'ordre digestif (53,1 %) à type de nausées, vomissement ou diarrhée et d'ordre neuropsychique (18,8 %) à type de vertiges, insomnies ou neuropathies périphériques. Mais on observait aussi notamment deux (02) cas d'anémie sévère, deux (02) cas d'hépatite clinique ou biologique et un (01) cas de neutropénie.

Ces effets secondaires ont été classiquement décrits dans la littérature [21, 22, 24, 26, 30, 48, 54, 59].

Aucun cas de lipodystrophie clinique n'a été rapporté. Ce type d'effet secondaire semble une éventualité plus rare chez les patients africains [39, 47, 56, 80].

Aucun cas d'effets secondaires cutanés et d'atteintes rénales n'a été également rapporté. La non utilisation des inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase pourrait expliquer l'absence des effets secondaires cutanés, car ces drogues antirétrovirales sont plus incriminées pour cette toxicité [21, 26, 30, 57, 59].

La rareté d'atteinte rénale malgré l'utilisation de l'indinavir a été déjà rapporté dans d'autres études [47, 56, 80].

Globalement, le traitement antirétroviral a été bien toléré et la majorité des effets secondaires étaient d'intensité faible ou modérée. Toutefois, bien qu'habituellement de grade léger ou modéré, les troubles digestifs liés à la prise d'indinavir ont posé de réels problèmes d'observance et de prise en

charge thérapeutique conduisant parfois à l'interruption partielle du traitement.

## **7 – Evolution**

La mortalité est faible avec deux (02) cas de décès rapportés (6,3 %) au bout de cinq (05) et vingt cinq (25) mois de traitement. L'un des cas de décès était au stade de sida, avec un état général altéré à l'inclusion. L'autre cas, qui a vécu plus longtemps, était au stade B et est décédé de cause inconnue. Le nombre de perdus de vue est assez élevé avec six (06) cas, soit 18,8 %. Ces cas posent un problème d'interprétation, s'agit-il de cas d'abandon de traitement imputable aux médicaments ou bien s'agit-il de décès à domicile non déclarés.

Au total, la prise en charge de nos patients infectés par le VIH-2 et sous traitement antirétroviral combiné montre une évolution globalement satisfaisante. La rareté des infections opportunistes est confirmée chez les patients en succès thérapeutiques soutenu, avec une mortalité faible.

L'existence du virus de l'immunodéficience humaine type 2 (VIH-2) a été évoquée pour la première fois à partir des travaux de Barin et coll. en 1985 sur une cohorte de travailleuses du sexe du Sénégal, mais le virus n'a pu être isolé qu'en 1986. Depuis l'infection par le VIH-2 reste surtout confinée en Afrique Occidentale où le virus sévit à l'état endémique, mais le virus est également retrouvé au Mozambique, en Angola et en Inde.

A l'instar du VIH-1, les recherches virologiques et biomédicales menées à travers le monde ont permis de mieux appréhender l'infection par le VIH-2. Ainsi, il est fait état d'une différence de pathogénicité et de transmissibilité de deux virus dans le cadre de la transmission verticale de la mère à l'enfant.

La période d'incubation du VIH-2 est plus longue, la progression vers le SIDA plus lente et le temps de survie à la phase SIDA prolongée. Cependant, au stade SIDA, la symptomatologie est identique pour les deux types de virus.

Par rapport à la prise en charge thérapeutique, il a été clairement établi que l'utilisation des multithérapies antirétrovirales (ARV) a permis une inhibition de la réplication virale et une amélioration du statut immunologique des patients, avec pour conséquence, une réduction de la morbidité, de la mortalité et du nombre de cas de SIDA. Mais de nombreux efforts restent à faire notamment dans la recherche d'un vaccin efficace et d'un traitement curatif de la maladie.

La mise sur pied du traitement antirétroviral nécessite un bon suivi immunovirologique qui passe par la numération lymphocytaire T CD4+ et la quantification de l'ARN viral plasmatique voire de l'ADN proviral. La détermination de cette charge virale est l'un des meilleurs marqueurs de l'efficacité du traitement antirétroviral, cependant sa réalisation demeure difficile chez les patients vivant avec le VIH-2 puisque aucune technique biologique consensuelle n'est encore disponible.

Les données relatives à l'efficacité des ARV dont nous disposons, proviennent pour la plupart d'essais cliniques ou d'études prospectives bien structurées sur le VIH-1. Cependant, très peu d'études ont été réalisées sur le VIH-2, d'une part dans les pays développés où l'infection par le VIH-2 est relativement peu rencontrée, et d'autre part en Afrique Sub saharienne en général et au Sénégal en particulier, pays à moyens limités, où peu de patients bénéficient du traitement antirétroviral. A cela s'ajoute le risque de se poser dans les pays en voie de développement un véritable problème en ce qui concerne le traitement de deuxième ligne chez les patients infectés par le VIH-2 parce que l'éventail thérapeutique est très limité.

De telles études nous semblent utiles car peuvent aider les cliniciens pour le choix des molécules antirétrovirales et des différentes associations possibles compte tenu des problèmes d'interactions médicamenteuses, des problèmes de toxicité pouvant limiter le succès thérapeutique et de la résistance naturelle du VIH-2 aux inhibiteurs non nucléosidiques de la RT et à certains IP.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail dont les objectifs sont les suivants :

- ❖ Evaluer l'efficacité clinique et immunologique des antirétroviraux chez les patients vivant avec le VIH-2;
- ❖ Déterminer les problèmes de toxicité dus aux antirétroviraux sur le plan clinique et biologique chez les patients vivant avec le VIH-2 ;
- ❖ Formuler des recommandations pour une meilleure prise en charge des patients infectés par le VIH-2.

Notre étude rétrospective est basée sur l'exploitation des dossiers de trente deux (32) patients infectés par le VIH-2, sous multithérapie antirétrovirale et suivis en ambulatoire au niveau de l'ISAARV, particulièrement au Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) et dans le service des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier National de FANN à Dakar, entre Mars 2001 et Janvier 2004.

L'âge moyen de nos patients était de 43,62 ans  $\pm$  10,47 et il y avait autant d'hommes que de femmes avec un sexe ratio (H/F) de 1. La majorité des patients réside à Dakar (71,9 %).

Les patients étaient presque tous symptomatiques (96,9 %) au stade clinique B (56,3 %) ou C (40,6 %) de la classification C.D.C avec un état d'immunodépression sévère à l'inclusion (la moyenne du taux de CD4+ est de  $138,14 \pm 188,96$  cells/mm<sup>3</sup>) et un mauvais état nutritionnel ( le BMI moyen est de  $19,54$  kg/m<sup>2</sup> et près de 46,4 % sont dénutris avec un BMI inférieur à  $18$  kg/m<sup>2</sup>).

La trithérapie était de règle, comprenant pour 90,6 % des patients 2 NUC + 1 IP et pour 9,4 % d'entre eux 3 NUC.

Les associations de 2 NUC les plus utilisées ont été : AZT – 3 TC (65,6 %), 3 TC – DDI (18,8 %), D4T – 3 TC (3,1 %) et D4T – DDI (3,1 %) alors que l'indinavir a été le seul inhibiteur de protéase utilisé.

L'association de 3 NUC comprenait AZT + 3 TC + DDI.

Le suivi était en moyenne de 13,6 mois  $\pm$  8,7 et concernait l'évolution du poids, du BMI et du taux de lymphocytes T CD4, l'apparition d'une éventuelle infection opportuniste ou d'éventuels phénomènes indésirables.

La prise en charge de nos patients montre une évolution globalement satisfaisante des paramètres cliniques et biologiques. Le bénéfice se traduit par une évolution régulièrement croissante de la moyenne des poids allant de 55 kg à l'inclusion à 64,3 kg au 24<sup>ème</sup> mois du traitement et de la moyenne des BMI allant de 19,54 kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion à 23 kg/m<sup>2</sup> au 24<sup>ème</sup> mois du traitement. Il y a eu également une remontée significative du taux de lymphocytes CD4 allant de 138,14 cells/mm<sup>3</sup> en moyenne à l'inclusion à 404 cellules/mm<sup>3</sup> au 24<sup>ème</sup> mois du traitement.

La rareté des infections opportunistes (3,1 %) au cours du traitement est confirmée chez nos patients en succès thérapeutique soutenu, avec une mortalité faible (6,3 %).

Cependant la fréquence des atteintes toxiques liées aux ARV est élevée dans notre série (40,6 %). Les plus fréquentes étaient digestives (53,1 %) à type de nausées, vomissements et diarrhée, et neuropsychiques (18,8 %) à type de neuropathies périphériques, vertiges et insomnies.

Leur délai d'apparition était en moyenne de 17,21 jours.

Ces effets secondaires étaient pour la plupart de grade léger ou modéré. A l'inverse, trois cas d'atteintes digestives sévères et deux cas d'anémie sévère ont été rapportés et incriminés à l'Indinavir et à la Zidovudine respectivement, ce qui a provoqué leur interruption suivie d'un changement partiel du traitement.

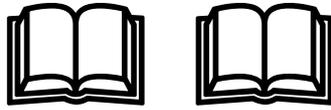
Enfin, les effets secondaires ont été plus fréquemment rapportés chez les femmes (43,8 % contre 37,5 %) chez les patients âgés et ceux qui sont à un stade clinique très avancé.

La compliance aux ARV a été de 84,4 % dans cette étude.

En définitive, il y a eu une bonne efficacité clinique et immunologique de la multithérapie antirétrovirale chez ces patients infectés par le VIH-2. Cependant, l'apparition des problèmes de toxicité pourrait limiter le bénéfice apporté par ces drogues.

L'ensemble de ces observations nous amène à formuler les recommandations suivantes :

- Améliorer le plateau technique et les conditions de travail en tenant au mieux et en informatisant les dossiers des malades pour permettre des exploitations plus poussées et plus fiables ;
- Equiper davantage les laboratoires afin d'améliorer le suivi biologique des patients sous trithérapie antirétrovirale : régularité du dosage des lymphocytes T CD4, mise au point d'une technique d'évaluation de la virémie plasmatique chez les patients vivant avec le VIH-2 ;
- Renforcer la politique de décentralisation des centres spécialisés dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH-2 et faciliter davantage l'accès aux ARV ainsi que leur utilisation ;
- Rendre accessibles les nouvelles classes d'ARV pour mieux faire face aux défis à venir en ce qui concerne les traitements de sauvetage chez les patients infectés par le VIH-2 en échec virologique.



# BIBLIOGRAPHIE

- 1 – ADJE – TOURE C A., CHEINGSONG R., GARCIA-LERMA J G., Eholie S., BORGET MY., BOUCHEZ JM., OTTEN R. A., MAURICE C., SASSAN-MOROKRO M., EKPINI R E., NOLAN M. CHORBA T., HENEINE W. and NKENGASONG J. N.**

Antiretroviral therapy in HIV-2 infected patients : changes in plasma viral load, CD4 + cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Côte d'Ivoire.

AIDS 2003 Jul ; 17 suppl 3 : S 49 – S 54.

- 2 – ADJORLOLO-JOHNSON G., DE COCK K M, EKPINI E. et al.**  
Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast.  
JAMA 1994, 272 : 462 – 466

- 3 – ANDERSONS., NORGRREN H., DA SILVA Z. et coll.**  
Plasma viral load in HIV-1 and HIV-2 singly and dually infected individuals in Guinea Bissau, West Africa : significantly lower plasma virus set point in HIV-2 infection than in HIV-1 infection  
Arch Intern Med 2000 ; 160 (21) : 3 286-93

- 4 – ANDREASSON P A, DIAS F., NAUCLER A., ANDERSON S., and BIBERFELD G.**  
A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau.  
AIDS 1993, 7 (7) : 989 – 993

- 5 - Association des professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale APPIT.**  
Sida et infections à VIH.  
E. PILLY, 1996, pp : 390 – 402

- 6 - BARABE P., DIGOUTTE J.P., TRISTAN J.F., et al.**  
Infections par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) à Dakar : aspects épidémiologiques et cliniques.  
Méd. Trop., 1988, 48 (4) : 337 - 344

- 7 - BARDEGUEZ A.D., SHAPIRO D.E., MOFENSON L.M., et al.**  
Effect of cessation of Zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival.  
J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2003 feb. 1, 32 (2) : 170-81
- 8 – BARIN F., MBOUP S., DENIS F., et coll.**  
Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of West Africa.  
Lancet, 1985, 2 : 1 387-1389.
- 9 - BATHILY F.**  
Aspects épidémiologiques et facteurs socio-comportementaux de la transmission sexuelle de l'infection à VIH chez les couples hétérosexuels mariés à Dakar  
Thèse Méd., Dakar, 2001, n° 47
- 10 - BENNETT J.C., PLUM F., GILL G.N., KOKKO J. P, MANDELL G. L., OCKNER R. K., and SMITH T. W.**  
Traité de Médecine Interne, VIH et le syndrome d'immunodéficience acquise.  
Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1996, 22 : 1837-1888
- 11 – BOCK PAUL J., MARKOVITZ DAVID M.**  
Infection with HIV-2  
AIDS 2001, 15 (suppl 5) : S 35 – S 45.
- 12 – BONAREK M, BERNARD N., JAMMET D., BARRAULT M.**  
Le point sur femme et VIH.  
Rev. de presse sida, 2002, 8 (4) : 349 – 352.

- 13 - BRUN-VEZINET F., DAMOND F., DESCAMPS D., SIMON F.**  
Virus de l'immunodéficience humaine  
Encycl. Méd. Chir., Maladies Infectieuses, Paris, 2000, 8 - 050-B-15, 10 p
- 14 - CARCELAIN G., AUTRAN B., DEBRE P., THEZE J., DEBRE P.**  
Reconstitution immune sous HAART : Effet des traitements  
antirétroviraux combinés  
Ann. de l'Institut Pasteur, 2000, 11 (3) : 39 - 47
- 15 - CAVACO-SILVA P., TAVEIRA N C., LOURENCO M H., SANTOS  
FERREIRA M O, DANIELS R S.**  
Vertical transmission of HIV-2.  
Lancet 1997, 349 : 177 - 178.
- 16 - CLARK N M, DIENG SARR A ., SANKALE J L., KANKI P. J.,  
KAZANJIAN P., WINFIELD R., and MARKOVITZ D M.**  
Immunologic and virologic response of HIV-2 infection to antiretroviral  
therapy.  
AIDS 1998, 12 (18) : 2506 – 2507.
- 17 - CLAVEL F., GUAYADER M., GUETARD D., SALLE M.,  
MONTAGNIER L., ALIZON M.**  
Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency  
virus type 2.  
Nature 1986, 324 : 691-695.

**18 - COULAUD J.P.,**

Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH chez l'africain.

Comparaison des cas observés en Afrique et en Europe.

Méd. Trop., Oct.-Déc. 1988, 48 (4) : 327 - 334

**19 - COUTCHY P., COUTY P.**

Traitement : comment débiter le traitement antirétroviral ?

Moniteur hospitalier, le Sida 20 ans après, 2002 - 12, 151 (0) : 19 - 28

**20 – DAMOND F., DESCHANPS D., FARFARA I., et coll.**

Quantification of proviral load of human immunodeficiency virus type 2 subtypes A and B using real time PCR.

Journal of clinical Microbiology, Dec. 2001, p 4 264-68.

**21 - DARIOSECQ J-M., TABURET A-M., GIRARD P-M.**

Infection VIH ; inhibiteurs de reverse transcriptase.

Mémento thérapeutique 2003, pp : 67 – 89

**22 – DARIOSECQ J. M, TABURET A M. GIRARD PM.**

Infection VIH ; Inhibiteurs de protéase.

Mémento thérapeutique, 2003, pp : 91 – 105.

**23 – DE COCK K. M, ADJORLOLO G, EKPINI E et al.**

Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic.

JAMA 1993, 270 : 2083 - 2086.

**24 - DELFRAISSY J.F.**

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.

Recommandations du groupe d'experts, Rapport 2000

Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2000, 84 p.

**25 - DELFRAISSY J.F.**

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Recommandations du groupe d'experts ; Rapport 2002.

Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2002, pp : 35 – 46

**26 – DELFRAISSY J.F.**

Suivi d'un patient sous traitement antiretroviral. Recommandations du groupe d'experts ; Rapport 2002.

Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2002, pp : 47 – 62.

**27 - DELFRAISSY J.F.**

Prise en charge des personnes infectées par le VIH ; infection par le VIH-2. Recommandations du groupe d'experts, rapport 2002.

Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2002, pp : 219 – 221.

**28 - DENIS F., MBOUP S., SANGARE A., LEONARD G., VERDIER M., RANGER S.**

Sida, infection à VIH. Les virus de l'immunodéficience humaine : structure, organisation génétique, réplication.

Ed. Aupelf Paris, Mai 1989, pp. 12-32

**29 - DIOUF A., KEBE F., FAYE E. O., DIALLO D., NDOUR SARR A., MBOUP S., DIADHIOU F.**

L'infection par le VIH chez la femme enceinte à Dakar (Sénégal).

J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod., 1996, 25(3) : 283 – 287

**30 - DORMONT J.**

Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH.

Rapport 1998

Flammarion, Médecine-Science, Paris, 1998, 162 p.

- 31 - DYBUL M., FAUCI A.S., BARTLETT J.G., KAPLAN J.E., PAU A.K.**  
Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents.  
Ann. Intern. Med., 2002 sep. 3, 137 (5 Pt 2) : 381 – 433.
- 32 - GARRAIT V., MOLINA J.M.**  
Infection par le VIH : Epidémiologie, dépistage, prévention, principales anomalies immunologiques, marqueurs pronostiques biologiques, classification (stades évolutifs).  
Rev. Prat. : Paris, 2000, 50 (9) : 1003 – 1010.
- 33 – GROUPE EPIDEMIOLOGIQUE ; PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA**  
Bulletin séro-épidémiologique n° 10 de surveillance du VIH, Sénégal, juillet 2003.
- 34 - GUIDE POUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DE L'INFECTION A VIH CHEZ L'ADULTE.**  
PNLS, Sénégal Edition 2002
- 35 - HEATH KV., MONTANER J.S., BONDY G., SINGER J., O'SHAUGHNESSY M.V., HOGG R.S.**  
Emerging drug toxicities of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infection.  
Curr. Drug Targets 2003 Jan., 4 (1) : 13-22
- 36 - HORWITZ M.**  
Trizivir™, Première trithérapie en un comprimé matin et soir  
Journal du Sida et de la Démocratie Sanitaire, Janvier-février 2001, 132 : 5 – 6.

**37 - HOUSTON STAN C, MIEDZINSKI LIT J., MASHINTER LAURA D.**

Rapid progression of CD4 cell decline and subsequent response to salvage therapy in HIV-2 infection.

AIDS 2002, 16 (8) : 1189 – 1191.

**38 - HOUYEZ F.**

Nouvelle génération d'antirétroviraux.

Le journal du Sida, Paris, juillet-août 1999, n° 117 : 5 - 11

**39 - HOUYEZ F.**

Lipodystrophies et troubles métaboliques

Le journal du Sida, Paris, Mars 2000, 123 : 5 - 8

**40 - HOUYEZ F.**

Associer deux inhibiteurs de protéase

Le journal du Sida, Paris, Août 2000, 126-127, pp. 5 - 10

**41- KANKI P J., DE COCK K M.**

Epidemiology and natural history of HIV-2.

AIDS 1994, 8 (suppl 1) : S 85-S 93.

**42 – KANKI P J., TRAVERS K U., MBOUP S., et al.**

Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1.

Lancet 1994, 343 : 943 - 946.

**43 - KATLAMA C., TUBIANA R., THEZE J., DEBRE P.**

Les traitements antirétroviraux : bilan des stratégies et indications thérapeutiques. Ann Institut Pasteur, 2000, 11 (3) : 23 – 37.

- 44 – LARSEN O., DA SILVA Z., SANDSTROM A., ANDERSEN P K., ANDERSSON S., POULSEN A G., MELBYE M, DIAS F., NAUCLER A and AABY P.**

Declining HIV-2 prevalence and incidence among men in a community study from Guinea-Bissau.

AIDS 1998, 12 (13) : 1707 – 1714.

- 45 – LAURENT C. and DELAPORTE E.**

Epidemiology of HIV Infection in Sub-saharan Africa.

AIDS Rev 2001, 3 : 59 – 66.

- 46 - LAURENT C., DIAKHATE N., NGOM GUEYE N.F., TOURE M.A., SOW P. S., FAYE M A., GUEYE M., LANIECE I., TOURE KANE C., LIEGEOIS F., VERGNE L., MBOUP S., BADIANE S., NDOYE I., and DELAPORTE E.**

The senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative : an 18 – month follow-up study.

AIDS 2002, 16 (10) : 1 363 – 1 370.

- 47 – LAURENT C., NGOM GUEYE N.F , DIAKHATE N., GUEYE P. M., DIOUF M., TOURE KANE N. C., NDIR A. ABRAHAM B., LIEGEOIS F., AWA Faye M., MBOUP S., DELAPORTE E., NDOYE I., SOW P. S.**

Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux.

ANRS, Collection sciences sociales et sida, octobre 2002, pp : 143 – 155.

- 48 - LEONARD P., NKOGHE D., MOUTSCHEN M., DEMONTY J.**

Les inhibiteurs de protéase.

Rev. Med. Liège, 2001, 56 (11) : 739 - 744

**49 - LEPORT C., LONGUET P., GERVAIS A., VILDE J.L.**

Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

Encycl. Méd. Chir. Maladies Infectieuses, Paris, 2002, 8-050-B-10, 20 p

**50 – MAARTEN F. , SCHIM VAN DER LOEFF, SHABBAR J., AKUM A., and al.**

Mortality of HIV-1, HIV-2 and HIV-1 / HIV-2 dually infected patients in a clinic-based cohort in the Gambia.

AIDS 2002, 16 (13) : 1 775 – 1 783.

**51 - MARCUS I., DITTMAR M.T., KRAUSSLICH H.G.**

HIV : Epidemiology and strategies for therapy and vaccination.

Intervirology, 2002, 45 (4-6) : 260 - 6

**52 – MATHERRON S, MENDOZA-SASSI G., SIMON F., OLIVARES R., COULAUD J. P. and BRUN – VEZINET F.**

HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris [letter].

AIDS 1997, 11 (7) : 934 – 936.

**53 - MONTAGNIER L., ROZENBAUM W., GLUCKMAN J.C.**

Sida et infection par VIH.

Médecine – Science, Flammarion, Paris ; 1989

**54 - MOUTSCHEN M., NKOGHE D., LEONARD P., DEMONTY J.**

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse.

Rev. Med. Liège, 1997, 52 (12) : 750-752

**55 - NDOUR M., SOW P.S., COLL-SECK A.M BADIANE S. , NDOUR C. T., DIAKHATE N., DIOP B., FAYE M., SOUMARE M., DIOUF G.**

Aids causes by HIV1 and HIV2 infection : are there clinical differences ?  
Results of AIDS surveillance 1986-97 at Fann Hospital in Dakar, Sénégal.  
Trop. Med. Int Health, 2000 Oct., 5 (10) : 687 - 91

**56 - NKOGHE D., LEONARD P., NNEGUE S., MOUTSHEN M., DEMONTY J.**

Prise en charge des patients infectés par le VIH. Expérience du CHU de Liège  
Rev. Méd. Liège, 2002, 57 (8) : 546 - 551

**57 - NKOGHE D., MOUTSHEN M., LEONARD P., DEMONTY J.**

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse  
Rev. Méd. Liège, 1999, 54 (12) : 909 - 911

**58 – NORRGREN H., DA SILVA ZJ, ANDERSSON S. et al.**

Clinical features immunological changes and mortality in a cohort of HIV-2 infected individuals in Bissau, Guinea-Bissau.  
Scand J Infect Dis, 1998,30 : 323 – 329.

**59 - O.M.S.**

Sécurité et efficacité des traitements antirétroviraux chez l'adulte.  
Genève O.M.S., février 2000, pp. 3 - 14

**60 - ONUSIDA, O.M.S.**

Le point sur l'épidémie de SIDA : Décembre 2002

**61 - OUSSEINI H.**

Transmission hétérosexuelle et verticale de l'infection à VIH-2 à l'Hôpital National de Niamey (NIGER).

Bull. Societ. Pathol. Exotique, 1990, 83 (4) : 458 - 459

**62 - PEETERS M., DELAPORTE E.**

Diversité génétique de l'infection à VIH dans le monde et ses conséquences.

Méd. Trop., 1999, 59 (4 bis) : 449 - 455

**63 - PINGANAUD C., GOUJARD C.**

Gestion du traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH, en échec thérapeutique.

Presse Méd., 2002, 31 : 22 : 1034 - 1040.

**64 – POPPER S J., DIENG SARR A, GUEYE-NDIAYE et coll.**

Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load : low virus production in vivo.

J. virolo. 2000 ; 74 (3) : 1 554 – 7.

**65 - PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA**

Bulletin épidémiologique HIV, n° 8, Sénégal, Déc. 2000, CNPS

**66 - RAFFI F.**

Traitement anit-VIH de première intention sans inhibiteurs de protéase ?

Virologie (Montrouge), 2001, 5, S60 – S 65.

**67 - REMY G.**

Image géographique des infections à VIH en Afrique de l'ouest : faits et interrogations.

III : Dynamique Socio-spatiale des infections à VIH.

Med. Afr. Nre. ; 1993, 40 (3) : 161 - 168

**68 - REMY G.**

Image géographique des infections à VIH en Afrique de l'ouest : Fait et interrogations.

Med. Afr. Nre. ; 1993, 40 (1) : 15 - 21

**69- REMY G.**

L'espace épidémiologique de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH-2 en Afrique Sud Saharienne.

Méd. Trop., 1993, 53 (4) : 511 - 516

**70 - REMY G.**

L'infection par le VIH type 2 dans le monde. Une mise en question géographique.

Cahiers santé, 1998, 8 : 440 - 6

**71 – RICARD D., WILKINS A., NGUM P T., HAYES R., MORGAN G., DA SILVA A. P. and WHITTLE H.**

The effects of HIV-2 infection in a rural area of Guinea-Bissau.

AIDS 1994, 8 (7) : 977 - 982.

**72 - ROUZIOUX C., CHAIX M.L., BRUGARD M., MANDELBROT L.**

VIH et grossesse

Pathologie et biologie, Paris, 2002, 50 (9) : 576 - 579

- 73 - ROZENBAUM W.**  
Guide SIDA 1997.  
Les dossiers du praticien-Impact médecin.
- 74 - SALAMON R., ANGLARET X., LEROY V., DABIS F.**  
L'infection à VIH en Afrique : Recherche clinique et thérapeutique  
Presse Méd., 2000, 29 (3) : 146 - 152
- 75 – SHANMUGAN V, SWITZER W M., NKENGASONG J N., et al.**  
Lower HIV-2 plasma viral loads may explain differences between the natural histories of HIV-1 and HIV-2 infections.  
J Acquir Immune Defic Syndr, 2000, 24 (3) : 257 – 263.
- 76 – SIMON F., MATHERON S., TAMALET C. et al.**  
Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2  
AIDS 1993, 7 (11) : 1411 - 1417.
- 77 – SMITH N A., SHAW T., BERRY N., et al.**  
Antiretroviral therapy for HIV-2 infected patients  
Journal of Infection, 2001, 42 (2) : 126 – 133.
- 78 - SOKHNA S.O.**  
Stratégies de prise en charge et leurs perceptions par les personnes vivant avec le VIH/SIDA (PVVIH) au centre de Traitement Ambulatoire de Dakar (C.T.A.)  
Thèse Méd., Dakar, 2001, N° 15
- 79 - SORO B.N., GERSHY DAMET G.M., REY J.L.**  
La pathogénicité du virus de l'immunodéficience humaine VIH-2 vue par des épidémiologistes.  
Méd. Trop., 1993, 53 (1) : 45-53

**80 – SOW P S., DIOP B M., DIAKHATE N., et al.**

Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans la prise en charge des personnes vivants avec le VIH /SIDA dans un contexte à moyens limités : l'exemple de l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV).

Med. Trop, 2002, 62 (3) : 287.

**81 - TAERON C.**

Traitements antirétroviraux : les dernières recommandations

Journal du SIDA et de la démocratie sanitaire, Août / Septembre 2002, 147 : 5-6

**82 - TAERON C.**

SIDA : le virus de la déficience humaine.  
Rapport annuel Onusida.

Journal du Sida et de la démocratie sanitaire, 2003, 152 : 18 - 21

**83 - TOURE I.A., AITCHEDJI J.A., HIMA A.O., BRAU F., ALKASSOUM W., EKOYE S.**

Profil clinique, paraclinique et évolutif de l'infection à VIH dans le service de Médecine interne du CHU Lamordé de Niamey (NIGER).

Méd. Af. Nre., 1994, 41 (11) : 635 - 639

**84 – VAN DER ENDE M. E., PRINS J. M., BRINKMAN KEES, et al.**

Clinical, Immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2 infected patients.

AIDS 2003, 17 (suppl 3) : s 55 - S 61.

**85 - VIARD J.P., ROUZIOUX C., THEZE J., DEBRE P.**

Les antirétroviraux utilisés en multithérapie : Molécules, cibles, pharmacologie, bases des associations thérapeutiques.

Ann. de l'Institut Pasteur, 2000, 11 (3) : 13 - 22

**86 – WHITTLE H., MORRIS J., TODD J., et al.**

HIV-2 infected patients survive longer than HIV-1 infected patients.

AIDS 1994, 8 (11) : 1617 – 1620.

# ANNEXES



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 2 dig. : 1 = candidose buccale 3 = cryptosporidiose 5 = kaposi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = candidose buccopharygée.... 4 = isosporose 6 = microsporidiosé</li> </ul>	#
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 3 dig. : 1 = candidose buccale 3 = cryptosporidiose 5 = kaposi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = candidose buccopharygée.... 4 = isosporose 6 = microsporidiosé</li> </ul>	#
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 4 dig. : 1 = candidose buccale 3 = cryptosporidiose 5 = kaposi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = candidose buccopharygée.... 4 = isosporose 6 = microsporidiosé</li> </ul>	#
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 5 dig. : 1 = candidose buccale 3 = cryptosporidiose 5 = kaposi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = candidose buccopharygée.... 4 = isosporose 6 = microsporidiosé</li> </ul>	#
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 6 dig. : 1 = candidose buccale 3 = cryptosporidiose 5 = kaposi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = candidose buccopharygée.... 4 = isosporose 6 = microsporidiosé</li> </ul>	#
7 – I.O Neurologiques :	1 = oui      2 = non .....	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 1 neuro : 1 = toxoplasmose cérébrale 3 = cryptococcose neuroméningée 5 = suppuration intracrânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = encéphalite..... 4 = méningite purulente</li> </ul>	#
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 2 neuro : 1 = toxoplasmose cérébrale 3 = cryptococcose neuroméningée 5 = suppuration intracrânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = encéphalite..... 4 = méningite purulente</li> </ul>	#
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 3 neuro : 1 = toxoplasmose cérébrale 3 = cryptococcose neuroméningée 5 = suppuration intracrânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = encéphalite..... 4 = méningite purulente</li> </ul>	#
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 4 neuro : 1 = toxoplasmose cérébrale 3 = cryptococcose neuroméningée 5 = suppuration intracrânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = encéphalite..... 4 = méningite purulente</li> </ul>	#
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 5 neuro : 1 = toxoplasmose cérébrale 3 = cryptococcose neuroméningée 5 = suppuration intracrânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 = encéphalite..... 4 = méningite purulente</li> </ul>	#

2 – Paramètres d'efficacité

#

#

#

#

#

#  
Décrire

Décrire  
###. # #  
kg

##. ##  
m

##.##  
kg/m<sup>2</sup>

#  
###  
#/mm<sup>3</sup>

#

#####

#

	# #.#.#
1 – Poids trimestrielles	
• M3.....	
• M6.....	
• M9.....	
• M 12.....	
• M 15 .....	
• M 18 .....	
• M 21.....	
• M 24 .....	
2 – BMI trimestriels	
• BMI 3.....	
• BMI 6.....	
• BMI 9.....	
• BMI 12.....	
• BMI 15 .....	
• BMI 18 .....	
• BMI 21.....	
• BMI 24.....	
3 – Taux CD4 semestriels	
• CD4 6.....	
• CD4 12.....	
• CD4 18.....	
• CD4 24.....	
4 – Taux charge virale semestrielle	
• CV 6.....	
• CV 12.....	
• CV 18.....	

• CV 24.....	
--------------	--

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples,

**Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.**

**Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.**

**Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.**

**Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leur enfant l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

**VU**

**LE PRESIDENT DE JURY**

**VU**

**LE DOYEN**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
**LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DKAR**